

**Aus der Universitäts-Nervenlinik mit Poliklinik
Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. H. H. Wieck**

**ZUR ENTSTEHUNG AUSGELOSTER HYPERPOLARISATION
CORTICALER NEURONE**

**Intrazelluläre Ableitungen aus Pyramidenzellen
und hemmenden Zwischenzellen
des sensomotorischen Cortex der Katze**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem
Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**

**vorgelegt von
Ulrich Kneise
aus Gotha**

1975

1976 # 186

**Aus der Universitäts-Nervenlinik mit Poliklinik
Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. H. H. Wieck**

**ZUR ENTSTEHUNG AUSGELOSTER HYPERPOLARISATION
CORTICALER NEURONE**

**Intrazelluläre Ableitungen aus Pyramidenzellen
und hemmenden Zwischenzellen
des sensomotorischen Cortex der Katze**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem
Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**

**vorgelegt von
Ulrich Kneise
aus Gotha**

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereich Medizin der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. med. E. Rügheimer
Referent: Priv. Doz. Dr. med. J. Vieth
Korreferent: Prof. Dr. med. H. H. Wieck
Tag der mündlichen Prüfung: 12. 12. 1975

INHALT

I	EINLEITUNG	1
A	Allgemeine Bedeutung der Hemmung im Zentralnervensystem	1
B	Grundlagen der Hemmung	1
	1) Allgemeine Grundlagen	1
	2) Morphologie	3
	3) Postsynaptische Potentiale	4
	4) Untersuchungen zur Hemmung im Cortex	6
	a) Hyperpolarisation	6
	b) Verkürzung der evozierten Hyperpolarisation	7
	c) Hemmende Zwischenneurone	7
C	Die Bedeutung der Hemmung im ZNS für die Klinik am Beispiel der Epilepsie	8
	1) Der epileptische Anfall	8
	2) Der generalisierte Anfall	10
	3) Das Ende des Anfalls	10
D	Ziel der vorliegenden Arbeit	11
II	METHODIK	14
A	Material	14
B	Präparation	16
C	Ableitetechnik	18
III	ERGEBNISSE	24
A	Evozierte Hyperpolarisation im Pyramidenzellen	25
	1) Kurzdauernde evozierte Hyperpolarisation	25
	a) Reiz im Nucleus caudatus	25
	b) Epicorticaler Reiz	27
	c) Antidromer Reiz im Pyramidaltrakt	27
	2) Langdauernde evozierte Hyperpolarisation	27
	a) Reiz im Nucleus caudatus	27

b) Epicorticaler Reiz	27
c) Antidromer Reiz im Pyramidaltrakt	27
2) Langdauernde evozierte Hyperpolarisation	27
a) Reiz im Nucleus caudatus	27
b) Epicorticaler Reiz	28
c) Antidromer Reiz im Pyramidaltrakt	29
 B Hemmende Zwischenneurone	 29
 C Die evozierte Unterbrechung einer evozierten Hyperpolarisation	 31
1) Unterbrechung durch Reiz im Corpus geniculatum laterale	 31
a) Unterbrechung der kurzdauernden evozierten Hyperpolarisation	33
b) Unterbrechung der langdauernden evozierten Hyperpolarisation	34
2) Unterbrechung durch epicorticalen Reiz	35
3) Unterbrechung durch Reiz im Nucleus caudatus	36
4) Unterbrechung durch antidromen Reiz im Pyramidaltrakt	38
 IV DISKUSSION	 40
 A Die Unspezifität von evozierter Hyper- polarisation und ihrer Unterbrechung	 40
 B Kurzdauernde evozierte Hyperpolarisation und IPSP	 40
 C Langdauernde evozierte Hyperpolarisation	 42
 V ZUSAMMENFASSUNG	 44
 LITERATURVERZEICHNIS	 45

I EINLEITUNG

A Allgemeine Bedeutung der Hemmung im Zentralnervensystem

Über die wichtigsten Sinnesorgane erreichen das Gehirn schätzungsweise 10^9 bit/sec als Nervenimpulse (58). Der Ausdruck bit wurde aus der Nachrichtentheorie entnommen. Er bedeutet auch in der Neurophysiologie bei digitaler Betrachtungsweise die kleinste binäre Nachrichteneinheit. Eine derart große Informationsmenge kann offenbar nicht gleichzeitig zur höchsten Ebene des Zentralnervensystems (ZNS) gelangen. Aus der großen Anzahl ankommender digitaler Signale muß das ZNS deshalb bestimmte Muster auswählen. Nur 10^2 bit/sec sollen das Bewußtsein erreichen (55,59). Daher stellt sich die Frage, was mit der Differenz geschieht.

Bis zur Stufe der Wahrnehmung und des Bewußtseins tritt eine starke Datenreduktion auf. Ein Teil wird durch Hemmung abgebaut, ein anderer auf internen Ebenen gespeichert, aktiv ausgewählt. Es werden auch gespeicherte efferente Programme gebahnt und kontrolliert oder Entscheidungen über geordnete und in eine Gesamtheit eingefügte Wahrnehmungsinhalte getroffen. Auch hierbei kommt der Hemmung eine große Bedeutung zu.

B Grundlagen der Hemmung

Bevor auf den Bezug zur Klinik und die eigenen Untersuchungen eingegangen wird, sollen die bekannten und hier wesentlichen Grundlagen der Hemmung erörtert werden.

1) Allgemeine Grundlagen

Der Hemmung und der Bahnung entsprechende Vorgänge kommen bei Steuerungs-, Rückkoppelungs- und Regelmechanismen im Bereich der Kybernetik vor. Umgekehrt ist unter

anderen durch neurophysiologische Versuche an Tieren gezeigt worden, daß die erwähnten Mechanismen der Kybernetik auch für physiologische Prozesse gelten.

Unter *S t e u e r u n g* versteht man die Beeinflussung eines Signals in einem hemmenden oder bahnenden Sinn. Man unterscheidet eine Vorwärts- oder Programmsteuerung. Die beeinflusste Größe kann hierbei nicht auf die steuernde Größe zurückwirken (55).

Der Begriff *R ü c k k o p p e l u n g* bezeichnet allgemein die Rückwirkung einer Ausgangsgröße auf die Eingangsgröße oder die Übertragungseigenschaften eines Systems. Unerwünschte störende Einflüsse können so ausgeschaltet werden. Das am Ausgang des Systems erscheinende Signal wird dabei zum Eingang zurückgemeldet, es versteht als Regelgröße die Ausgangsgröße bis zur Anpassung an den definierten Sollwert. Es handelt sich also um einen geschlossenen Regelkreis. Wird hierbei das Eingangssignal verstärkt oder werden auch nur bestimmte Anteile hervorgehoben, also gefiltert, so spricht man von positiver Rückkoppelung. Negative Rückkoppelung nennt man die Unterdrückung von Information auf diese Weise. Im Bereich der Biologie nennt man das rekurrente Hemmung oder Rückwärtshemmung, umgekehrt rekurrente Bahnung oder Rückwärtsbahnung. Das bekannteste Beispiel einer Rückwärtshemmung ist das der "Renshaw-Hemmung" im Rückenmark (30).

Nach diesem Prinzip arbeitet der einfachste Regler, der Haltere regler. Beim Folgeregler wird die Eingangsgröße durch die Differenz zu einer vorgegebenen Führungsgröße dieser angepaßt. Es wird also die Störgröße gemessen und schon zu Beginn der Übertragung berücksichtigt. Es handelt sich um einen offenen Regelkreis.

Eine wichtige Möglichkeit einer rekurrenten Hemmung

stellt die postsynaptische Hemmung dar. Um aber zusätzlich das Ausmaß an Information einzuengen, tritt eine weitere, die präsynaptische Hemmung hinzu. Unwichtige Nachrichten werden bereits durch Hemmung ausgesondert, bevor sie die erste Synapse erreichen, an der sie wirksam werden könnten (37, 38, 72).

Präsynaptische Hemmung gibt es fast nur vor Synapsen primär afferenter Fasern. Sie ist im Rückenmark von Bedeutung, man findet sie aber auch an den zugehörigen Relaiskernen und anderen, dem Rückenmark übergeordneten Anteilen des ZNS (4, 5, 33, 38, 113). Nervenzellmembranen werden hierbei nicht hyperpolarisiert, sondern erregende Synapsen werden durch präsynaptisch angreifende Hemmfasern depolarisiert. Diese enden in axo-axonalen Synapsen vor den erregenden Endknöpfchen afferenter Fasern. Die ankommenden Aktionspotentiale nehmen durch die bestehende Vordepolarisation an Amplitude ab. Dabei wird die freizusetzende Überträgerstoffmenge verringert. Eine zuvor überschwellige Erregung kann so auf unterschwellige Werte absinken. Sie wird gehemmt, bevor sie zu einem erregenden postsynaptischen Potential (EPSP) geführt hat (55).

2) Morphologie

Der für Erregungen und Hemmungen relevante morphologische Aufbau der Synapse soll nur soweit erläutert werden, wie es im Zusammenhang der vorliegenden Arbeit interessiert.

Man kennt zwei sich unterscheidende Synapsenarten (44, 45, 46). Typ 1 hat einen breiteren synaptischen Spalt als Typ 2, 300 statt 200 Å. Verdichtungen, die bei Typ-2-Synapsen nur stellenweise in der präsynaptischen Membran vorhanden sind, finden sich in denen des ersten Typs über die ganze Spaltbreite verteilt. Extrazelluläres Material findet man nur in den synaptischen

Spalten der Endknöpfe des ersten Typs. Es liegt nahe der postsynaptischen Membran. Bei Typ-2-Synapsen fehlt es. Die postsynaptische Membran ist bei Typ-1-Synapsen dicker als bei denen des zweiten Typs.

Die meist hemmend wirkenden axo-somatischen Synapsen sind überwiegend nach Typ 2, die meist erregend wirkenden axo-dentrischen Synapsen nach Typ 1 gestaltet. An Dendriten findet man beide Arten (12, 46, 75, 76). Von Ausnahmen abgesehen, trifft man die genannten Verhältnisse auch in der Hirnrinde an (34, 35, 36).

Ob die Form der Vesikel - man vermutet in ovalären hemmend und in runden erregend wirkenden Überträgerstoff - mit der Art einer Synapse in Zusammenhang gebracht werden kann, ist bisher nicht entschieden (112). Zudem bestimmt sehr wahrscheinlich der Rezeptor in der subsynaptischen Membran, mit dem der Überträgerstoff reagiert, über Hemmung und Erregung (30). Der Ionenkonzentration in der Zelle kommt ebenfalls entscheidende Bedeutung für die Entstehung eines erregenden oder hemmenden postsynaptischen Potentials zu (29).

3) Postsynaptische Potentiale

Das erregende postsynaptische Potential (EPSP) führt zu einer lokalen Depolarisation der subsynaptischen Membran der Folgezelle. Das hemmende postsynaptische Potential (IPSP) bewirkt eine Hyperpolarisation. Beide Potentialarten treten elektronisch in Konkurrenz. Als Rechenergebnis einer analogen Rechenoperation resultiert ein Summenpotential. Erreicht dieses den Entladungsschwellwert der Zelle, kommt es zu einem Aktionspotential. Andernfalls entsteht durch Unterdrückung der Erregung Hemmung (29).

Das IPSP entsteht nach der Reaktion des Überträgerstoffes mit dem Rezeptor. Kurzzeitig wird die Durch-

lässigkeit der Zellmembran für Chlorionen erhöht (19, 29, 53, 74, 80, 111). Chlorionen diffundieren stärker als im Ruhezustand nach innen und vermehren intrazellulär negative Ladungen. Der verstärkte Ionenfluß setzt den Membranwiderstand herab. Dies äußert sich bei transmembranöser Stromflußmessung mit Hilfe einer strominjizierenden Mikroelektrode in einem erhöhten Stromfluß. Diese Veränderungen sind beim IPSP wesentlich stärker als beim EPSP (29). Der durch synaptische Aktion verstärkte Ionenstrom fließt nur kurze Zeit. Der zeitliche Amplitudenverlauf, also der Aufbau und der Abbau der IPSP und EPSP, hängen weitgehend von den kapazitiven Eigenschaften der Zellmembran ab.

Da normalerweise das IPSP-Gleichgewichtspotential - ein Potential, bei dem Ionenein- und Ionenausstrom gleich groß sind, es entsteht also keine Spannungsdifferenz mehr - bei einem Potential liegt, das um etwa 20 bis 40 mV negativer ist als das Ruhepotential, folgt beim Auftreten eines IPSP das Membranpotential in negativere Spannungsbereiche. Es entfernt sich also von der Entladungsschwelle für Aktionspotentiale. EPSP werden durch die Leitfähigkeitserhöhung kurzgeschlossen, zumindest wird ihre Amplitude verkleinert, wodurch Erregungen unterdrückt oder vermindert werden (29). Im Gegensatz zum IPSP bewirkt das EPSP eine Abnahme der Negativität des normalerweise -60 mV betragenden Membranpotentials, das EPSP-Gleichgewichtspotential liegt bei einer positiveren Spannung (29). Wird so die Entladungsschwelle erreicht, kommt es zu einem Aktionspotential und meist zur Erregung des ganzen Neurons.

IPSP können wie EPSP mono- oder polysynaptisch entstehen. Beim monosynaptischen IPSP entspricht die Zeitkonstante etwa der Membranzeitkonstanten. Das polysynaptische IPSP setzt sich entweder aus räumlich summierten IPSP von verschiedenen Synapsen zusammen oder es entsteht

zeitlich summiert durch wiederholte Entladungen der gleichen Synapsen. Es kann auch ein Gemisch beider Vorgänge vorliegen. Beide Arten des polysynaptischen IPSP dauern länger als das monosynaptische (29). Die Erklärung für eine noch länger dauernde evozierte Hyperpolarisation fehlt noch.

4) Untersuchungen zur Hemmung im Cortex

a) Hyperpolarisation

Mit intrazellulären Ableitungen aus der motorischen Rinde begann man 1953. Nach intracorticalen elektrischen Einzelreizen wurden bis zu 300 msec dauernde Hyperpolarisationen der Zellmembranen gefunden (2, 3). Im motorischen Cortex können Aktionspotentiale durch elektrische Einzelreize gehemmt oder unterdrückt werden. Man kann antidrom (d.h. rückläufig über das abgehende Axon) von einer beliebigen Stelle des Pyramidaltraktes aus reizen (7, 14, 21, 54, 56, 63, 88, 105, 106, 107). Ipsi- und kontralaterale Reize im Corpus callosum (8, 9) und im Nucleus ventralis lateralis thalami, dem zur motorischen Rinde projizierenden Thalamuskern, lösen ebenfalls eine Hemmphase aus (13, 17, 21, 22, 62, 69, 77, 85, 93, 94, 99, 100). Auch elektrische Reize im Nucleus caudatus führen zu einer Unterdrückung von Aktionspotentialen corticaler Zellen.

Diese Hemmphasen entstehen durch Membranhyperpolarisationen (2, 3, 8, 9, 22, 51, 61, 71, 72, 78, 79, 87, 88, 92, 93, 97, 105, 106). Nach Reiz im Nucleus caudatus können diese Hemmphasen bis zu 200 msec dauern. Durch antidrome Pyramidaltraktreize (21) und Reize im Thalamus (93) werden meist kürzere, 50 bis 100 msec dauernde Hyperpolarisationen ausgelöst. Man kann also kurzdauernde von langdauernden Hemmphasen unterscheiden.

b) Verkürzung der evozierten Hyperpolarisation

1966 prüfte man die Erregbarkeit corticaler Zellen mit gepaarten Reizen. Man reizte im Cortex doppelt oder im Cortex und Thalamus und konnte bei entsprechenden zeitlichem Abstand beider Reize extrazellulär aus dem Pyramidaltrakt Hemmphasen ableiten, die durch den zweiten Reiz deutlich verkürzt worden waren (99). Ein Jahr später konnte diese Verkürzung an Pyramidenzellen nachgewiesen werden, wenn Afferenzen elektrisch oder adäquat gereizt wurden (16, 17). Die Hyperpolarisation war zuvor durch einen Testreiz im Nucleus caudatus ausgelöst worden. Der zweite Reiz (d.h. Konditionsreiz) beendete die Hyperpolarisation der Zellmembran, die Zelle war vorzeitig wieder erregbar. Das konnte man auch nach intrazellulären Ableitungen aus Pyramidenzellen des Cortex finden. Die Pyramidenzellen wurden durch einen Reiz im Nucleus caudatus gehemmt und durch einen zweiten Reiz im Corpus geniculatum laterale wurde die Hemmung wieder unterbrochen (51).

c) Hemmende Zwischenneurone

Im ZNS der Vertebraten hat man bisher keine Zelle gefunden, die sowohl hemmend als auch erregend wirken kann. Weiter wird offenbar von Synapsen immer nur die gleiche Transmittersubstanz freigesetzt (30). Es liegt also nahe, daß auch im Cortex Hemmung von besonderen Hemmzellen ausgeht.

Am besten erforscht ist die hemmend wirkende Renshaw-Zelle im Rückenmark (15, 31, 32, 90). Nach einem Reiz zeigt sie für einige zehn msec hochfrequente Entladungen bis zu 1000/sec. Über hemmende Synapsen verursacht sie an der Membran des nachgeschalteten Motoneurons ein zeitlich summiertes IPSP, das der Dauer ihrer Entladungen entspricht.

Bei morphologischen Untersuchungen im Cortex fand man, daß von Sternzellen der Schichten III und V ausgehend, an Pyramidenzellen angreifende Synapsen gleichartig angeordnet waren wie die von Hemmzellen im Hippocampus und im Kleinhirn (18, 29, 81, 108).

Gäbe es Hemmzellen im Cortex, müßte man hier auch rekurrente und laterale Hemmung finden. Verschiedene Arbeiten weisen auf das Vorhandensein dieser Hemmungsarten hin (56, 67, 106, 107). Im Cortex sind bisher kaum Hemmzellen gefunden worden (30). Im Hippocampus (25, 28), im optischen (24) und im sensomotorischen Cortex der Katze (66) wurden sie vereinzelt extrazellulär abgeleitet. Offenbar sind sie wegen der bisher hierfür verfügbaren Methodik nur schwer zu finden.

C Die Bedeutung der Hemmung im ZNS für die Klinik am Beispiel der Epilepsie

Das Hauptmerkmal integrierender Wirkungsweise des ZNS ist eine ausgesprochene Wechselwirkung zwischen synaptischer Hemmung und Bahnung. Dieses Gleichgewicht scheint auf allen Stufen der Neuraxis zu bestehen. Tatsächlich fand man in allen Gebieten, die daraufhin untersucht worden waren, ein Nebeneinander von synaptischer Hemmung und Bahnung (104).

Betrachten wir als akute Störung dieses Gleichgewichts den epileptischen Anfall. Als Ausgewogenheit zwischen Hemmung und Bahnung ist es zu ungunsten der Hemmung verändert, hemmende Vorgänge werden durch bahnnende blockiert oder zurückgedrängt.

1) Der epileptische Anfall

Aufgrund tierexperimenteller Befunde lassen sich bei der durch elektrische oder chemische Reizung (Strychnin, Penicillin) erzeugten Epilepsie zwei Neuro-

nengruppen unterscheiden. Im epileptischen Herd finden sich die aktiven "Schrittmachernuronen". Sie werden von anfangs nur passiv am Zustandekommen des Anfalls beteiligten Zellen umgeben. Das ganze Areal wird nach außen zeitlich und räumlich durch einen Wall verstärkter Hemmung begrenzt (104). Das gestörte Verhältnis zwischen Hemmung und Bahnung führt zum lokalen Anfall. Im menschlichen EEG entsprechen diesem Stadium wahrscheinlich die polyphasischen steilen Wellen des Jackson-Anfalls oder des freien Intervalls (20).

Im Neo- und Archicortex (Hippocampus) zeigen die im Zentrum des Herdes gelegenen epileptischen Pyramidenzellen anfallsartige lange Depolarisationen ihrer Zellmembranen mit einer durchschnittlichen Dauer von 100 msec. Diese Depolarisationen sind die Ursache für eine hohe Entladungsrate von Aktionspotentialen. Bei Verstärkung dieser Depolarisationen kann der Aktionspotentialmechanismus inaktiviert werden (28, 47). Den Depolarisationen folgen Hyperpolarisationswellen von mehreren 100 msec Dauer (1, 10, 11, 26, 47, 70, 82, 83, 91, 104).

Daß diese Membranpotentialveränderungen ihren Ursprung direkt in der Zelle haben und wahrscheinlich durch Ioneneigenschaften bedingt sind, konnte an Neuronen von *Aplysia californica*, einer Molluskenart, gezeigt werden (90). Unter Strychnin ähnelt ihr Verhalten dem der Motoneurone und Pyramidenzellen der Säugetiere (60). Derart erzeugte Depolarisationen können auch dann noch beobachtet werden, wenn alle zur untersuchten Zelle führenden synaptischen Zuströme durch Ligaturen der Dendriten und des Axons unterbrochen sind (60).

Wie bereits eben angedeutet, wird nur im Zentrum des Herdes die Hemmung durch Erregung zurückgedrängt. Die Zellen der Peripherie des Herdes reagieren zunächst nur mit Hyperpolarisationen im Sinne der Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zwischen Hemmung und Bahnung (27, 28,

83, 104). Erst die immer häufiger werdenden Depolarisationswellen führen zur zunehmenden Depolarisation der herdperipheren Zellen und deren Teilnahme am Anfallsgeschehen. Ihre Hemmung reicht nun nicht mehr aus, sie gegen das Übermaß an Erregung abzuschirmen (11). Auch ist anzunehmen, daß an ihren Zellmembranen nun ähnliche Veränderungen auftreten wie im Zentrum.

2) Der generalisierte Anfall

Experimentell kann der generalisierte epileptische Anfall durch chemische Reize, Kombination chemischer und elektrischer oder elektrisch-tetanische Reize des Cortex oder seiner Afferenzen erzeugt werden (22, 40, 42, 43, 57, 98).

Intrazellulär leitet man am Anfang der tonischen Phase eine zunehmende Depolarisation der Zellmembran mit steigender Frequenz der Aktionspotentiale ab. Den Entladungen folgen Hyperpolarisationen (42, 104). Durch Zunahme der Depolarisation kommt es zur Inaktivierung des Aktionspotentialmechanismus, zu Beginn der klonischen Phase könnten keine Entladungen mehr abgeleitet werden (47). Die Schwankungen im EEG verlaufen synchron mit den an der Zellmembran auftretenden Depolarisationswellen.

In diesem Stadium entstehen Aktionspotentiale offenbar an Ranvier'schen Schnürringen der Pyramidenzellaxone auf dem Weg zum Motoneuron (42), sodaß durch ausschließlich synaptische Tätigkeit in den Motoneuronen ähnliche Schwankungen wie im Cortex entstehen (102). Durchtrennt man das Rückenmark bei der Ratte, treten diese Motoneuronschwankungen nicht mehr auf (102).

3) Das Ende des Anfalls

Dem Anfall folgen längerdauernde und synchron in

allen Zellen des Cortex auftretende Hyperpolarisationen der Zellmembranen (11, 42). Diesen liegen wahrscheinlich wieder veränderte Ionenverhältnisse in den Zellen zu Grunde (11). Eine Aktivierung einer elektrogenen Na^+ -Pumpe könnte bei der Entstehung der den Anfall beendenden Hyperpolarisation ebenfalls beteiligt sein (11). Dies wird dadurch unterstützt, daß kürzlich auch in Cortexzellen eine elektrogene Na^+ -Pumpe gefunden wurde, die durch Na^+ -Injektionen oder Na^+ -Einstrom unter tetanischen Entladungen aktiviert wurde (65). Man kann aber auch schon während des Anfalls in der Rinde stark hyperpolarisierte Zellen finden. Möglich, daß bei ihnen die elektrogene Na^+ -Pumpe frühzeitig einsetzt (11).

Während des epileptischen Anfalls kommt es durch Insuffizienz der Atmung zu einem Anstieg des CO_2 -Spiegels im Gewebe über die Normgrenze. CO_2 im Überschuß verursacht bei der Ratte in den Cortexzellen und den Motoneuronen eine Hyperpolarisation (103). So kann CO_2 auch generalisierte Anfälle beenden (39, 102). Dem ansteigenden CO_2 -Gewebespiegel kommt also ebenfalls eine Bedeutung bei der Beendigung des Anfalls zu.

Im Zusammenhang mit der Epilepsie entstehen Ent-
hemmung und die den Anfall beendende Hemmung wahrscheinlich vorwiegend durch chemische, weniger durch synaptische Veränderungen. Der genaue Ablauf ist bisher jedoch unklar.

D Ziel der vorliegenden Arbeit

Mit den~~hier~~ vorliegenden Untersuchungen sollte versucht werden, weitere Einzelheiten über die evozierte Hyperpolarisation in Pyramidenzellen des sensomotorischen Cortex der Katze zu gewinnen, um somit die Bedeutung der Hemmung für das Zustandekommen epileptischer Anfälle besser verstehen zu können.

Bisher ist der Einfluß von hemmenden Zwischenneuronen auf die Entladungstätigkeit von Pyramidenzellen nicht völlig aufgeklärt. Es war daher ein Ziel, Zwischenneuronen zu registrieren, die in Pyramidenzellen Hemmung bewirken. Derartige Zellen sind bisher nur vereinzelt extrazellulär registriert worden (29).

Unklar ist bisher auch die Beteiligung von Zwischenneuronen am Entstehungsmechanismus der typischen langdauernden evozierten Hyperpolarisation der Membran corticaler Pyramidenzellen. Diese Hyperpolarisation kann durch elektrische Einzelreize in verschiedenen Gehirngebieten - im Cortex selbst, im zum Cortex projizierenden Thalamuskern, in der Pyramidenbahn (antidrom) und im Nucleus caudatus ausgelöst werden und bis zu 200 msec, sogar noch länger dauern (21,93).

Ursachen für die lange Dauer der Hyperpolarisation könnten folgende Mechanismen sein: käme die Hyperpolarisation durch die Tätigkeit hemmender Zwischenneurone zustande, wäre die lange Dauer der Hyperpolarisation durch die Summation kurzdauernder IPSP über eine lange Zeit denkbar. Möglich wäre aber auch, daß die Zwischenneuronentätigkeit nur kurz dauert und die lange Dauer der Hyperpolarisation durch einen anderen Mechanismus zustande kommt.

Mit Mikroelektroden wurde das Gleichspannungspotential von Pyramidenzellen gemessen. Zur Klärung der Frage, ob außer einer initialen Hemmung ein weiterer Prozeß an der langdauernden evozierten Hyperpolarisation beteiligt ist, wurde eine indirekte Messung von Membranwiderstandsveränderungen während der Zeit der langdauernden Hyperpolarisation in der Weise durchgeführt, daß durch einen elektrischen Einzelreiz im Corpus geniculatum laterale eine Depolarisation evoziert wurde. Dies konnte kürzlich gezeigt werden (109, 110).

Wichtig erscheint es, herauszufinden, ob dieser Effekt sich an der Pyramidenzelle selbst ereignet oder bereits an vorgeschalteten Zellen. Deshalb mußte geprüft werden, ob es sich bei dieser Beeinflussung der Hemmung um einen unspezifischen oder um einen an einem bestimmten Reizort - Corpus geniculatum laterale - gebundenen Effekt handelt.

II METHODIK

A Material

Die Versuche zur vorliegenden Arbeit wurden mit 50 erwachsenen Katzen beiderlei Geschlechts durchgeführt, die zwischen 2,0 und 3,5 kg gewogen hatten.

B Präparation

Das Versuchstier wurde zur Narkoseeinleitung in einem Kasten, der fast luftdicht verschlossen werden konnte, mit äthergetränkten Zellstoffballen betäubt. Um das Tier immer beobachten zu können, war der Kasten mit einem Schaulfenster versehen.

Während der Präparation wurde die Narkose über Atemmaske mit Äther fortgesetzt. Das Elektrokardiogramm wurde optisch über Oszillograph und akustisch über Lautsprecher überwacht. Mit Hilfe eines Wasserkissens wurde die Körpertemperatur konstant gehalten. Um das später relaxierte Tier beatmen zu können, wurde zu Beginn der Operation eine y-förmige Kanüle in der Trachea befestigt. Ein Katheter wurde in die Vena femoralis geschoben, um Medikamente injizieren zu können, ein zweiter in die Arteria femoralis, um Blut zur Messung der Gasdruckwerte abnehmen zu können.

In einem sterotaktischen Gerät (HORSLEY CLARKE-Typ, Nr. 1204 David Kopf, Tujunga, Calif., USA) wurde der Schädel der Katze befestigt. Die Kopfhaut wurde median von der Höhe der oberen Orbitränder bis in die obere Nackenhälfte gespalten, zu den Seiten hin von der Schädeldedecke stumpf abgelöst und das Periost vom darunterliegenden Knochen abgeschabt. An den entsprechenden Orten der nun freiliegenden Kalotte wurden mit Hilfe einer Zahntechnikerbohrmaschine Löcher für das sterotaktische

Einsetzen der Reizelektroden gebohrt. Gelegentlich auftretende Knochenblutungen wurden mit Knochenwachs gestillt. Vor dem Einsetzen der jeweiligen Elektroden wurde die Dura mater vorsichtig geöffnet.

Um später aus dem *Cyrus sigmoideus anterior* ableiten zu können, mußte ein 1 x 1,5 cm Bezirk der Hirnoberfläche freigelegt werden. Dazu wurde auf der linken Seite die Stirnhöhle eröffnet und über dem sensomotorischen Cortex die dünne Knochenschicht unter Erhaltung eines ca. 0,5 x 0,8 cm großen Knochenplättchens entfernt. Puls-synchrone Volumenschwankungen des Gehirns während der intrazellulären Ableitungen mußten vermieden werden, daher eröffneten wir die *Cisterna cerebrospinalis* und ließen den Liquor kontinuierlich abfließen. Ein mit Ringergelösung angefeuchteter Tupfer über der Öffnungsstelle sorgte für ständigen Abfluß und verhinderte, daß das Rückenmark austrocknete. Zusätzlich wurden die Hirnmassenverschiebungen mit dem obengenannten Knochenstückchen unterdrückt. Dazu mußte man es um 90° verdreht unter die Ränder der Entnahmestelle klemmen, wodurch ein leichter Druck auf die Hirnoberfläche ausgeübt wurde. Dieser Arbeitsgang erfolgte freilich erst, nachdem in das Knochenstück ein genügend breiter Spalt gefräst worden war, durch den man später die Ableitelektrode schieben konnte. In einen Rand wurden außerdem in einem Abstand von 1,5 mm zwei 0,2 mm starkte, den Knochen durchbohrende Silberdrähte befestigt. Mit ihnen wurde das Oberflächen-elektroenzphalogramm abgeleitet und bipolar elektrisch gereizt. Die Dura wurde in beiden Diagonalen aufgeschnitten und die Ränder seitlich umgeschlagen. Den an den Rändern des Knochenstückchens freiliegenden Cortex bedeckten wir mit Silikonpaste (Dow Corning Co., Midland, Michigan, USA), um Austrocknung und Auskühlung der Hirnrinde zu verhindern.

Zur Unterbindung atemsynchroner Volumenschwankungen des Gehirns wurde der Thorax an beiden Seiten eröffnet

und mit jeweils einem Glasrohr offen gehalten. Die erforderliche künstliche Beatmung wurde mit einer Membranpumpe nach Dr. Schuler (Braun Melsungen) mit diskontinuierlicher Ventilsteuerung im Expirationszweig durchgeführt. In regelmäßigen Abständen kontrollierten wir die Suffizienz der Atmung anhand arterieller Blutgasanalysen (Astrup Micro Equipment, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Wenn nötig, wurden Frequenz oder Hubvolumen der Pumpe geändert, um O_2 - und CO_2 -Partialdrucke im Normbereich zu halten.

Noch vor der Eröffnung des Thorax, der letzten Arbeit bei der Vorbereitung des Versuchstieres, wurde der Äther abgesetzt und die Katze mit Flaxedil[®] (5,0mg/kg stündlich) immobilisiert. Wundränder und Druckpunkte wurden stündlich mit Novocain cum Suprareninum[®] örtlich betäubt.

C Reiztechnik

Mit Reizelektroden, deren Widerstand bei etwa 50 kOhm lag, reizten wir elektrisch in folgenden Abschnitten der linken Großhirnhemisphäre:

1. epicorikal (CT)
2. Kopf des Nucleus caudatus (CD)
3. Corpus geniculatum laterale (GL)
4. Pyramidaltrakt (PT)

zu 1). Über die bereits erwähnten, über dem Gyrus sigmoideus anterior liegenden, mit Teflon beschichteten Silberdrähte wurde epicortical gereizt. Der nicht isolierte Querschnitt der Drähte berührte hier die Hirnoberfläche des sensomotorischen Cortex.

zu 2). Fünf lackisolierte Drähte aus nichtrostendem Stahl, Durchmesser je 0,3 mm, bildeten, im Abstand von jeweils 1 mm montiert, die "Kamm" genannte Reizelek-

trode. Die Spitzen waren 0,3 mm ohne Isolation. Wahlweise konnte über je zwei Drähte gereizt werden.

Nach einem topographischen Hirnatlas der Katze (95) wurden die Koordinaten der Elektrodenzielpunkte bestimmt. Für CD galt: Anordnung der fünf Drähte in einer frontalen Ebene. Lage des medialen Drahtes 15,0 anterior (ant), 3,0 lateral (lat) und 15,0 hoch (h). Alle weiteren Drähte lagen nach außen, somit galt für den äußeren lat 7,0. Auf eine Kontrolle der Richtigkeit der Elektrodenlage konnte wegen der Ausdehnung des Kerngebietes vor Beginn des Versuches verzichtet werden.

zu 3. Die GL-Elektrode war bipolar konzentrisch. In einem lackisolierten Rohr aus nichtrostendem Stahl mit einem Durchmesser von 0,6 mm befand sich ein ebenfalls lackisolierter 0,2 mm starker Draht aus gleichem Material als Seele, die 0,5 mm aus dem Rohr herausragte und wie dieses am Ende 0,3 mm nicht isoliert war. Die Koordinaten: ant 7,5; lat 10,0; h 14,0.

Zur Kontrolle der richtigen Lage der Reizelektrode diente ein evoziertes Potential im kontralateralen optischen Cortex. Über diesem wurde durch die Kalotte ein 2 mm großes Loch unter Schonung der Dura mater gebohrt. Mit einer Silberballelektrode wurde epidural das Elektrocorticogramm mit dem für die intrazellulären Ableitungen verwendeten Verstärker abgeleitet. Richtig lag die GL-Elektrode bei maximaler Amplitude eines 0,5 msec nach dem Reiz eintreffenden evozierten Potentials. Danach benutzten wir die Silberballelektrode zur Kontrolle des EEG der Katze, um den Schlaf-Wach-Zustand zu kontrollieren.

zu 4. Die PT-Elektrode bestand aus drei Drähten, wie für den Nucleus caudatus beschrieben. Sie waren ebenfalls in einer frontalen Ebene angeordnet, die mediale Elektrode mußte bei ant 5,0, lat 3,5 und h 4,0 liegen.

Die äußere Elektrode des "Kamms" lag dann bei lat 5,5. So war der Reizort im Pyramidaltrakt ventral der Substantia nigra. Die genaue Höheneinstellung erfolgte während der ersten intrazellulären Ableitung: das Kriterium war die größte Amplitude eines dem PT-Reiz folgenden IPSP.

Die Elektrodenlagen wurden in Stichproben mit Hilfe histologischer Schnitte kontrolliert. Hierzu wurden die Elektrodenzielpunkte nach Beendigung des Experimentes durch mehrmalige Koagulation mit 3 mA für je 30 sec gekennzeichnet.

Durch schnelle intravenöse Injektion von 5 ml Pentobarbital wurde die Katze schließlich getötet. In Vorbereitung der histologischen Untersuchung wurde das Gehirn über beide Carotiden mit Ringerlösung ausgespült und danach mit 10-prozentiger Formalinlösung perfundiert. Anschließend nahmen wir das Gehirn aus der Schädelhöhle und ließen es in konzentrierter Formalinlösung gut durchfixieren. In Paraffin wurde es eingebettet. Aus den Abschnitten, in denen die Reizelektroden gelegen hatten, wurden 50µdicke Serienschritte gefertigt, die abwechselnd mit Methylenblau (NISSL) oder einer Markscheidenfärbung dargestellt wurden.

Das Reizgerät stammte von der Firma GRASS (Typ S 8). Es hatte zwei getrennte Ausgänge, die einzeln regelbar waren und zur erdfreien Reizung zwei Isolationseinheiten besaßen. Gereizt wurde mit Rechteckimpulsen von 0,5 msec Dauer und wechselnder Amplitude zwischen 1 und 15 Volt.

D Ableitetechnik

Konstante Ableitebedingungen, wie sie sonst nur in Narkose möglich sind, erreichten wir durch intravenöse Injektionen von je 5 mg/kg Flaxedil[®] im zeitlichen Abstand von jeweils 45 Minuten. Das genannte Muskelrelaxans

hebt den Muskeltonus auf, so daß die Ia- und Ib-Afferenzen keine Aktivität mehr zeigen. Durch das Fehlen von genügend Afferenzen schlief die Katze ein.

Mittels des EEG kontrollierten wir die Schlaf-tiefe. Wir beobachteten die Größe der Pupillen und hatten einen weiteren Gradmesser in der Stärke der optischen, taktilen und elektrischen Reize, die jeweils zu einer Weckreaktion führten.

Für die intrazellulären Ableitungen wurden von uns selbst hergestellte Mikrokapillaren benützt. Die Pyrexglasröhrchen mit einem Außendurchmesser von 1,7 bis 2 mm (Plowden & Thompson Ltd., Stourbridge, Wors., England) wurden in einem senkrecht arbeitenden Elektrodenziehgerät (Narishige, Tokyo, Japan) gezogen. Dazu wurde ein Glasröhrchen an beiden Enden eingespannt und der mittlere Abschnitt durch eine aufheizbare Drahtwendel geschmolzen. Der Schwerkraft folgend zog nun die untere Einspannvorrichtung an der Kapillare, schloß dabei einen Kontakt und wurde dadurch mit einer variablen elektromagnetischen Kraft einer Spule beschleunigt. So riß die Kapillare in ihrem geschmolzenen mittleren Teil in zwei verwendbare Mikroelektrodenkapillaren, ihre Spitzen waren immer offen.

Am Tage vor dem Experiment wurden die Mikroelektrodenkapillaren gefüllt. In einem Überdruckbehälter wurde die Luft in den Lumina gegen auf 60° C erhitztes Methanol ausgetauscht. Mit Hilfe der Diffusion wurde dieses nun durch 80° C heißes destilliertes gefiltertes Wasser ersetzt. In kaltem gefiltertem Aqua destillata wurde der Arbeitsgang wiederholt. Erst etwa 4 Stunden vor Beginn des Versuches wurde das Wasser auf die gleiche Weise durch 2 M Kalium-Citrat-Lösung ersetzt. Sie besaß ein genügend großes Anion, wodurch man ein die Ableitungen störendes Konzentrationspoten-

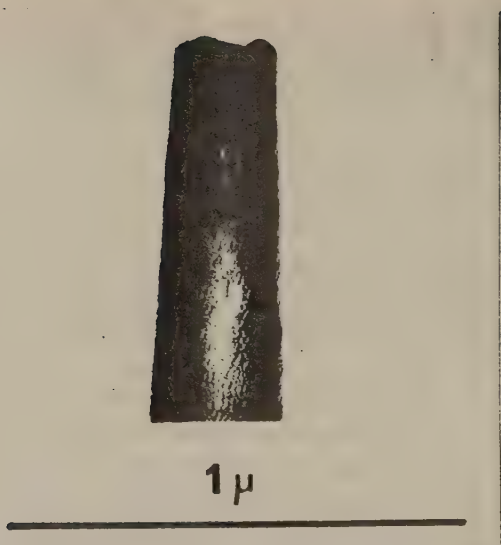


Abb. 1 Glasmikroelektrode. Spitze der Ableiteelektrode.

tial vermeiden konnte, das durch das Wandern des Anions vom Zellinneren durch die Membranporen nach außen in den extrazellulären Raum verursacht worden wäre.

Unmittelbar vor Beginn der Ableitungen wurden die zur Verwendung vorgesehenen Elektroden mit einem Lichtmikroskop mit dem Okular für Wasserimmersion, 63/0,90, auf ihre Tauglichkeit überprüft; die Elektrodenspitze durfte nicht deutlich sichtbar sein, der Spitzendurchmesser lag dann sicher unter $0,5\ \mu$. Die Elektrode war unbrauchbar, wenn Bakterien oder Luftblasen in irgendeinem Abschnitt den Elektrolyten unterbrachen. Bei einer schadhafte Elektrode war auch der Gleichstromwiderstand, der normalerweise zwischen 40 und 70 MOhm betragen sollte, wesentlich höher. Er wurde durch Eintauchen der gefüllten Kapillare in Ringerlösung mit einem hochohmigen Meßgerät bestimmt.

Während des Versuches war die Mikroelektrode mit der

Verstärkereinheit durch einen mit Silberchlorid überzogenen Silberdraht (Ag/AgCl) verbunden. Ein ebenfalls chlorierter, 0,6 mm starker Silberdraht lag unter der Haut der rechten Ohrmuschel der Katze über eine Länge von mindestens 1 cm und diente als indifferente Elektrode. Infolge des hohen extrazellulären Cl^+ -Gehaltes war sie nicht polarisierbar, konnte die Ableitung also nicht stören.

Mit dem Ende der Präparation und aller die Ableitungen vorbereitenden Maßnahmen war auch die Äthernarkose beendet worden. Frühestens 90 Minuten danach begannen wir mit den Experimenten, wenn wir annehmen konnten, daß der Blutdruck sich wieder normalisiert und die Ätherkonzentrationen in Blut und Gewebe wieder vernachlässigbare Werte angenommen hatten.

Die Potentiale wurden in einem im Labor selbst gebauten Gleichstromverstärker von der Art eines Differenzverstärkers vorverstärkt. Im wesentlichen bestand er aus zwei Operationsverstärkern mit einer Eingangsimpedanz von jeweils 10^{12} Ohm (Typ P 25 AU Philbick). So lag die Eingangsimpedanz 4 Zehnerpotenzen über dem gewöhnlichen Widerstand im Meßzweig. Der letztgenannte Wert setzte sich zu etwa gleichen Teilen mit jeweils zirka 50 MOhm aus dem Widerstand der Zelle und dem der Elektrode zusammen (89). Der Verstärker war stromneutralisiert und durch eine veränderbare positive kapazitive Rückkoppelung am Eingang kapazitätsneutralisiert.

Die Mikroelektrode wurde mit Hilfe eines hydraulischen Mikrotriebes (Nr 1207, David Kopf, Tujunga, Calif., USA), der den Vorschub im Mikrobereich anzeigte, in die Hirnrinde eingesetzt.

Die intrazellulär abgeleiteten Spannungen wurden auf dem Schirm eines Oszillographen (Tektronix Typ 565)

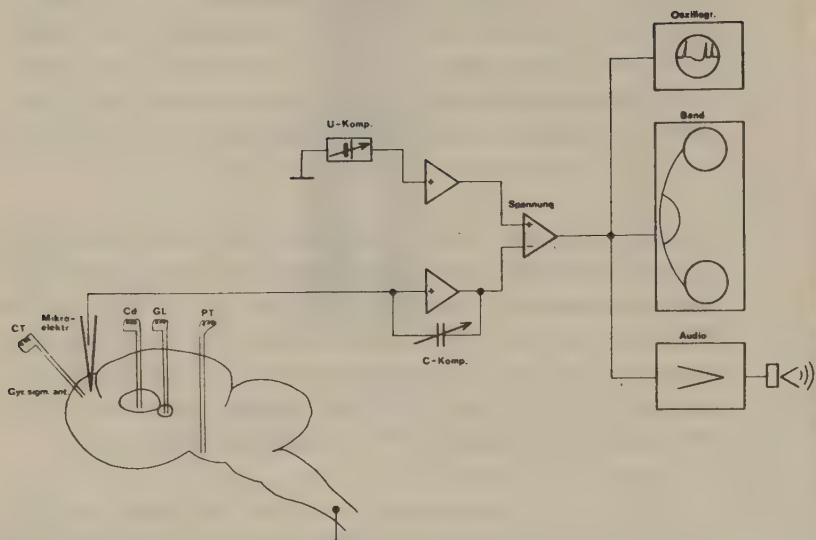


Abb. 2. Schematische Gesamtdarstellung der Versuchsanordnung. Außer der Mikroelektrode im Gyrus sigmoides anterior sind vier Reizelektrodensätze abgebildet: epicortical (CT), Nucleus caudatus (CD), Corpus geniculatum laterale (GL) und Pyramidaltrakt (PT). Der Mikroelektrodenverstärker ist als Differenzverstärker geschaltet. Einer der beiden hochohmigen Eingänge ist über eine Spannungskompensationsschaltung auf die indifferente Stelle der Ableiteschaltung gelegt. Der andere zur Verbesserung der Wiedergabe von Aktionspotentialen durch eine kapazitive, positive Rückkoppelung die am Eingang abfließenden Ströme zu kompensieren. Über Zwischenverstärker gelangen die Spannungssignale auf dem Schirm eines Oszillographen zur Darstellung und werden gleichzeitig mit einem Magnetbandgerät aufgezeichnet. Es handelt sich dabei um eine frequenzmodulierte Gleichstromaufzeichnung. Der Spannungschanal steht zur Hörkontrolle der Aktionspotentiale mit einem Audioverstärker in Verbindung.

sichtbar gemacht. Gleichzeitig wurden sie simultan mit dem Triggersignal auf ein Magnetband aufgezeichnet, das für Gleichstromregistrierung eingerichtet war (Ampex FR 1300). Das nur 25 msec dauernde Triggersignal des Reizgenerators (Grass Typ S 8) wurde dafür auf 4 msec Dauer und 1 Volt Höhe umgeformt. Die abgeleiteten Aktionspotentiale wurden zur akustischen Kontrolle mit Hilfe eines Audioverstärkers über einen Lautsprecher hörbar gemacht.

III ERGEBNISSE

Mit den hier vorliegenden Untersuchungen sollte versucht werden, weitere Einzelheiten über den Mechanismus der evozierten Hyperpolarisation in Pyramidenzellen des sensomotorischen Cortex des Katzengehirns zu gewinnen.

Wir werteten 56 Zellen aus, von denen 30 den Kriterien für intrazelluläre Ableitungen entsprachen (87): das Membranpotential betrug mindestens -40 mV, das voll ausgebildete Aktionspotential hatte eine Anstiegssteilheit von weniger als 0,8 msec, die Zelle hatte eine spontane Entladungsrate von weniger als 20 in der Sekunde, puls- und atemsynchrone Artefakte fehlten.

Sollte die evozierte Verkürzung der evozierten Hyperpolarisation untersucht werden, wurden auch "quasi intrazellulär" abgeleitete Zellen ausgewertet (84). Bei einem Membranpotential zwischen -25 mV und -35 mV hatten die Aktionspotentiale eine Höhe von 10 bis 15 mV. Die IPSP waren dabei deutlich zu erkennen, zumal hierbei ohnehin nur die Dauer und nicht die Amplitude der Membranhyperpolarisation interessierte.

Die Ableitungen erfolgten aus dem Gyrus sigmoideus anterior links. Die Frage, ob es sich um eine Pyramidaltraktzelle handelte, wurde durch das Auftreten eines antidrom ausgelösten Aktionspotentials entschieden. Anstiegsbeginn des Aktionspotentials ohne vorangehendes EPSP, eine kurze Repolarisationsphase und die Fähigkeit, einer hohen Reizfrequenz bis zu mehr als 100/sec. zu folgen, wiesen sie als Pyramidaltraktzelle aus (29). Um aber durch diese Potentiale ausgelöste Nachhyperpolarisationen zu vermeiden, wählten wir für die eigentlichen Messungen Reizstärken, bei denen keine antidromen Aktionspotentiale auftraten (89).

Wir registrierten zwei verschiedene Zelltypen. In der Mehrzahl waren es langsam entladende Zellen mit einer Entladungsrate bis zu 10/sec und einem Ruhepotential der Membran zwischen -40 und -70 mV, durchschnittlich -50 mV. In fünf Versuchen leiteten wir sich spontan sehr schnell entladende Zellen mit einer Entladungsfrequenz von bis zu 400/sec ab. Bei diesen Zellen - wahrscheinlich Zwischenneurone - maßen wir als Ruhepotential -20 mV und weniger und als Aktionspotential etwa 10 mV; es wurde also nur "quasi intrazellulär" abgeleitet.

Durchschnittlich konnten wir die Zellen 5 bis 10 Minuten lang ableiten, die längste Ableitezeit dauerte allerdings mehr als 2 1/2 Stunden.

A Evozierte Hyperpolarisation in Pyramidenzellen

Alle sich langsam entladenden Pyramidenzellen zeigten nach elektrischen Einzelreizen auf der Cortexoberfläche oder im Nucleus caudatus zwei verschieden lang dauernde Hyperpolarisationsformen. Reizstromstärken zwischen 7 und 8 V bewirkten die kurze Form, sie dauerte bis zu 100msec und ließ sich durch die Reizstärke in der Dauer verändern. Überstieg die Reizstärke den genannten Wert, so verlängerte sich die Hyperpolarisation sprunghaft auf 150 msec Dauer und mehr. Erhöhte man sie weiter, so blieb diese Maßnahme ohne sichere Auswirkung auf die Dauer der Hyperpolarisation. Nach antidromer Reizung wurde die lange Hyperpolarisationsdauer nicht gemessen.

1) Kurzdauernde evozierte Hyperpolarisation

a) Reiz im Nucleus caudatus

Elektrische Einzelreize in Nucleus caudatus führten zu einer Zellmembranhypolarisation, wenn die Reizstärke einen Schwellenwert von 3 bis 4 V überschritt.

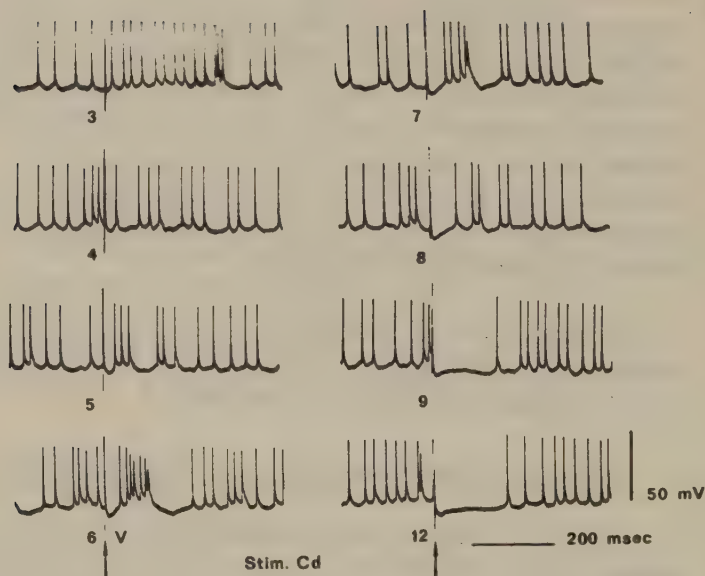


Abb. 3 Intrazelluläre Registrierung aus einer Pyramidenzelle des sensomotorischen Cortex der Katze (Gyrus sigmoideus anterior). Schwellenbestimmung für die kurz- und langdauernde Form der evozierten Hyperpolarisation als Antwort auf einen Einzelreiz im Nucleus caudatus. Die bei der Reizung benützten Spannungen sind unterhalb der Ableitungen vermerkt. Die Schwelle für die kurzdauernde Form liegt zwischen 3 und 4 Volt. Bis 8 V nimmt die Dauer der Hyperpolarisation reizstärkeabhängig zu. Zwischen 8 und 9 V liegt die Schwelle für den Beginn der langdauernden Form. Sie setzt bei Erreichen der Schwelle sprunghaft ein. Bei weiterer Erhöhung der Reizstärke keine wesentliche weitere Erhöhung der Dauer der evozierten Hyperpolarisation.

Geringere Reizstromstärken blieben ohne inhibitorischen Effekt. Abhängig von den sich erhöhenden Reizstromstärken blieben die Zellmembranen 50 bis 80 msec hyperpolarisiert. Die Hyperpolarisation begann nach

Latenzzeiten von 1 bis 14 msec Dauer (s. Abb. 3).

b) Epicorticaler Reiz

Auch hier lag die Schwelle zur Auslösung einer evozierten Hyperpolarisation bei einer Reizstärke von etwa 3 V. Sie dauerte 50 msec und erhöhte sich mit zunehmender Spannung auf 80 msec (s. Abb. 4, rechte Reihe unten).

c) Antidromer Reiz im Pyramidaltrakt

Niedrige Reizstärken über 4 V lösten eine evozierte Hyperpolarisation von ungefähr 50 msec Dauer ohne vorangehendes Aktionspotential aus, mittelstarke Reizintensitäten verursachten ein Aktionspotential, dem eine bis 80 msec dauernde Hemmphase unmittelbar folgte. Die zeitliche Dauer hing auch hier wieder von der Reizstärke ab. Der antidrom ausgelöste Effekt trat 0,5 bis 6 msec nach dem Reiz auf, wobei die meisten Zellen nach einer Latenzzeit von 4 bis 5 msec mit einem "antidromen" Aktionspotential antworteten (s. Abb. 4, mittlere Reihe oben).

2) Langdauernde evozierte Hyperpolarisation

a) Reiz im Nucleus caudatus

Erhöhten wir die Reizstärke über 8 V, so kam es zu einem sprunghaften Anstieg der Hyperpolarisationsdauer auf Werte um 150 msec und mehr. Blieben die übrigen Reizparameter konstant, konnte man die Spannung weiter erhöhen, ohne daß sich die Dauer der Hemmphase wesentlich veränderte. Die Amplitude der evozierten Hyperpolarisation war allerdings von der Reizstärke abhängig. Eine Gruppe von Reizen mit einer Frequenz von 100/sec über 40 msec gegeben ("train"), führte ebenfalls zu keiner sicheren Erhöhung der Hyperpolarisati-

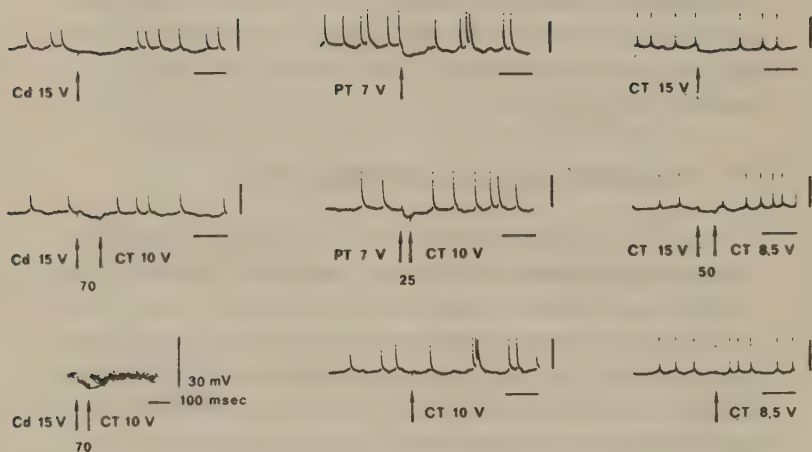


Abb. 4 Verkürzender Effekt eines epicorticalen Reizes (CT) während evozierter Hyperpolarisationen, ausgelöst durch Reiz im Nucleus caudatus (CD, linke Reihe) und epicorticale Reizung (CT, rechte Reihe). Reizstärken und Reizabstände sind in V und msec angegeben. Kontrollableitungen für hyperpolarisierend wirkende Reize in der oberen Reihe, für verkürzend wirkende Reize in der unteren Reihe, Mitte und rechts. Links unten die photographische Summierung des Effektes bei Hyperpolarisation durch CD-Reiz.

onsdauer (s. Abb. 5, linke Reihe oben und Mitte).

b) Epicorticaler Reiz

Die lange Hyperpolarisationsphase, die nach Überschreiten einer Reizstärke von 8 V sprunghaft auftrat, dauerte ebenfalls mindestens 140 msec, ihre Dauer änder-

te sich bei Erhöhung der Reizstromstärke nicht wesentlich. Die anderen Reizparameter blieben dabei konstant (s. Abb. 4, rechte Reihe oben).

c) Antidromer Reiz im Pyramidaltrakt

Bei hoher Einzelreizintensität, bei der das antidrome Aktionspotential wieder verschwand, trat eine Hyperpolarisation bis zu 100 msec auf. Amplitude und Dauer waren reizstärkeabhängig. Über diese Zeit hinaus konnte sie nicht verlängert werden, auch nicht durch Einzelreize, die stärker als 45 V waren. Schon mit nur 50 msec dauernden "trains" aber konnte die Hyperpolarisation der Zellmembran gegenüber den bei Einzelreiz möglichen Zeiten verlängert werden. Verglichen mit den Hyperpolarisationsverlängerungen, die durch CD- und CT-Reize erreichbar waren, waren sie deutlich kürzer.

B Hemmende Zwischenneurone

Durch die Art der hochfrequent entladenden Zellen der Zwischenneurone wird die Hypothese unterstützt, daß kurzdauernde (unter 100 msec) Hyperpolarisationen durch Summation von Einzel-IPSP entstehen. Reizte und leitete man unter gleichen Bedingungen ab, so sah man, daß Aktionspotentialintervalle von Zwischenneuronen zeitlich mit einzelnen IPSP-Stufen von Pyramidenzellen zusammenfielen. Während unserer Versuche wurden derart schnell entladende Zellen der Schichten III und V dreimal extrazellulär und zweimal in unmittelbarer Nähe der Membran abgeleitet. Die registrierten Potentiale waren mit -20 mV für das Aktionspotential relativ niedrig, die Amplituden von De- und Hyperpolarisationswellen maßen jeweils 10 mV. Diese Zellen ähnelten in ihrem Verhalten den Renshaw-Zellen (30).

Einem inhibitorischen CD-Reiz folgte nach einer La-

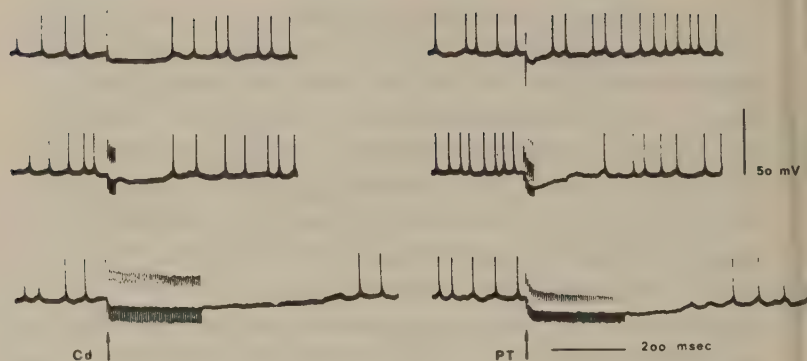


Abb. 5 Antworten nach verschieden intensiven Reizen im Nucleus caudatus (CD, links) und antidrom gegebenen Reizen im Pyramidaltrakt (PT, rechts). Obere Reihe: Einzelreiz. Mittlere Reihe: 40 msec dauernde Reizserie schnell aufeinanderfolgender Einzelreize (100/sec). Untere Reihe: 300 msec dauernde Reizserie gleicher Folgefrequenz wie in der mittleren Reihe. Bei CD-Reiz nimmt die Dauer der Hyperpolarisation erst bei der langdauernden Reizserie zu. Bei antidromem Reiz dagegen bewirkt bereits die kürzer dauernde Reizserie eine Zunahme der Hyperpolarisation. Die langdauernde Reizserie verursacht bei beiden Reizarten eine erhebliche Erhöhung der Dauer. Die antidrome Reizung bewirkt auch hier eine geringere Hyperpolarisationsdauer.

tenzzeit wie bei Pyramidenzellen eine etwa 50 msec dauernde Depolarisationswelle mit hochfrequenten Entladungen (350/sec). Die Dauer dieser Depolarisationswelle entsprach etwa dem Aufbau der Membranhyperpolarisation der Pyramidenzelle für vergleichbare Einzelreize.

Der evozierten Entladungswelle folgte eine Entladungspause des Zwischenneurons, zu deren zeitlichem Beginn die Pyramidenzelle wieder zu feuern begann, wenn es sich um eine kurze Hyperpolarisationsphase gehandelt hatte. Das Zwischenneuron erreichte sein Ruhepotential erst nach einer verhältnismäßig langen Zeit von 30 bis 50 msec. Danach waren die Aktivitäten für 60 bis 200 msec blockiert. Nach dieser Depression der Aktionspotentiale sah man regelmäßig eine Depolarisationswelle gleich schneller Entladungsfolge wie zu Beginn der evozierten Antwort. Sie dauerte bis zu 600 msec. Im Verhalten der bei gleichen Reizparametern beobachteten Pyramidenzellen konnte nun kein Korrelat festgestellt werden.

Erst danach verhielt sich das Zwischenneuron wieder wie vor der Reizung: "bursts" hochfrequenter Aktionspotentiale wechselten mit Depressionen unterschiedlicher Dauer ab (s. Abb. 6).

C Die evozierte Unterbrechung einer evozierten Hyperpolarisation

Die beiden sich zeitlich unterscheidenden Formen der evozierten Hyperpolarisation wurden auf die Möglichkeit hin untersucht, durch einen zweiten, während der Hemmphase gegebenen Reiz eine Unterbrechung der Hemmphase zu erreichen. Uns interessierte dabei die Frage, ob dieser Effekt auch durch einen Reiz zu erhalten war, der außerhalb des sensorischen Afferenzsystems gegeben worden war.

1) Unterbrechung durch Reiz im Corpus geniculatum laterale

Eine evozierte Hyperpolarisation kann durch einen GL-Reiz unterbrochen werden (17). In diesem Zusammenhang fanden wir bei unseren Untersuchungen, daß der verkürzende GL-Reiz kurz- und langdauernde Hyperpola-

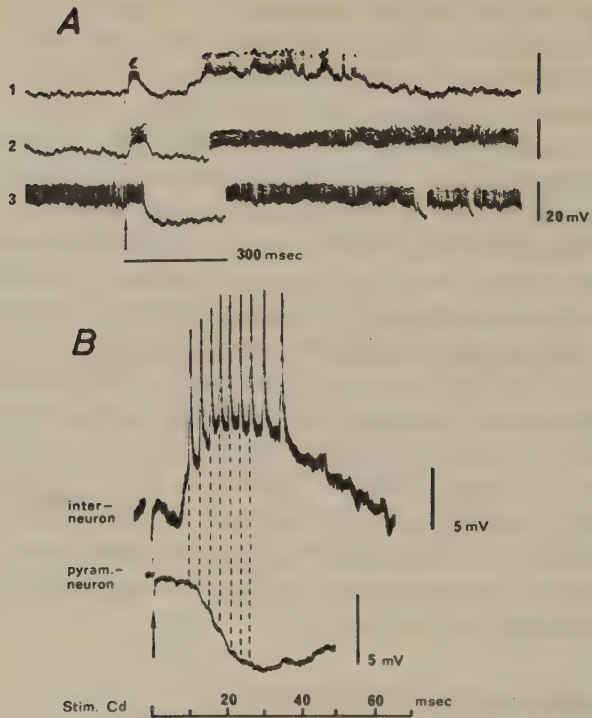


Abb. 6 Fortlaufende Registrierung aus einem Zwischenneuron aus dem sensomotorischen Cortex der Katze (Schicht V im Gyrus sigmoideus anterior) mit der Antwort auf einen elektrischen Einzelreiz im Nucleus caudatus. 1 Registrierung unmittelbar nach Ableitebeginn, 2 eine Minute nach Ende von 1, 3 zweieinhalb Minuten nach Ende von 1. Zuordnung von schnell aufeinanderfolgenden Aktionspotentialen der evozierten "burst"-Entladung dieses Zwischenneurons zu den erkennbaren Einzel-EPSP in einer Pyramidenzelle. Einzelreiz: Nucleus caudatus. Beide Ableitungen wurden zeitlich nacheinander erhalten.

risationen aufhebt, wenn diese durch CD-Reiz, durch epicorticale oder antidrome Reizung entstanden waren. Dieser Effekt trat mit einer Anstiegssteilheit von 10 bis 15 V/sec auf, was einem polysynaptischen EPSP entsprach (29).

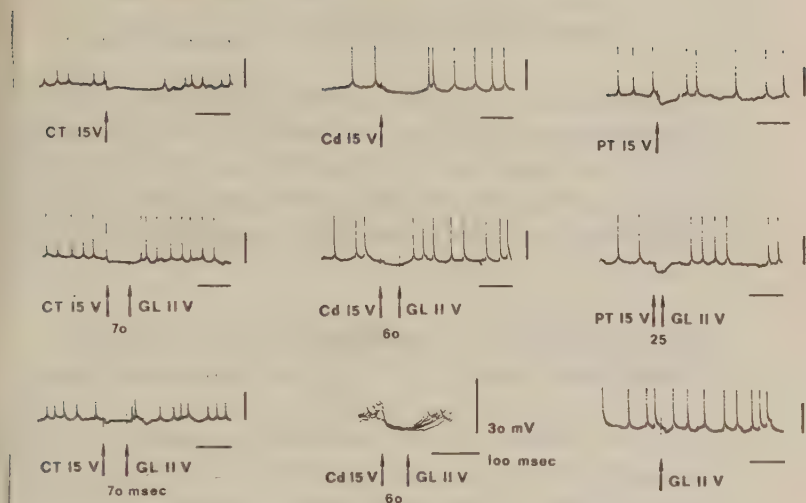


Abb. 7 Verkürzender Effekt eines Reizes im Corpus geniculatum laterale (GL) während evozierter Hyperpolarisation, ausgelöst durch epicorticale Reizung (CT, linke Reihe), Reiz im Nucleus caudatus (CD, mittlere Reihe) und antidrome Reizung im Pyramidaltrakt (PT, rechte Reihe). Die benützten Reizspannungen sind in V und die Reizabstände in msec angegeben. Die Kontrollableitungen für hyperpolarisierend wirkende Reize sind in der obersten Reihe, für den verkürzend wirkenden Reiz in der rechten Reihe unten abgebildet. Der verkürzende Effekt während einer durch CD-Reizung ausgelösten Hyperpolarisation ist in der Mitte unten in Form einer photographischen Summierung verdeutlicht. Es wurden Kontrollableitungen und Potentiationen übereinander projiziert.

a) Unterbrechung der kurzdauernden evozierten Hyperpolarisation

Die kurzdauernde Form der Hyperpolarisation, durch

antidromen PT-Reiz ausgelöst, konnte nur durch einen zweiten GL-Reiz unterbrochen werden, wenn er dem ersten im Abstand von 20 bis 30 msec folgte. Aktionspotentiale traten dabei selten auf.

Zeitabstände kürzerer oder längerer Dauer zwischen dem ersten Test- und dem zweiten Konditionsreiz hatten bei gleicher Reizstärke keinen Erfolg. Erhöhte man die Spannung des zweiten Reizes, kam es manchmal lediglich zu einer weiteren kurzdauernden Hyperpolarisation der Zellmembran (s. Abb. 7, rechte Reihe).

b) Unterbrechung der langdauernden evozierten Hyperpolarisation

Um im ersten Teil der langdauernden evozierten Hyperpolarisation eine Unterbrechung zu erreichen, mußte eine höhere Reizintensität gewählt werden, als dies im zweiten Teil nötig war. Dann konnte allerdings eine Spannung wirksam sein, die ohne gleichzeitig vorbestehende evozierte Hyperpolarisationen eine geringe Hyperpolarisation der Membran der untersuchten Pyramidenzelle verursacht hätte.

Um festzustellen, ob sich der Effekt der Unterbrechung bei sich verkürzendem Intervall beider Reize verändern würde, wurde der Reizabstand während der langdauernden Hyperpolarisation in Stufen zunehmend verkürzt. Von 100 msec bis herunter zu einem Grenzwert, der zwischen 50 und 60 msec lag, mußte die GL-Reizintensität kontinuierlich erhöht werden, um eine Unterbrechung auszulösen. Eine unveränderte Reizstärke hatte bei zunehmender Intervallverkürzung ein in seiner Amplitude abnehmendes EPSP zur Folge, bei 20 bis 25 msec Reizintervall verursachte der GL-Reiz zunächst nur eine kurze Unterbrechung mit gelegentlich zu sehenden wenigen Aktionspotentialen, der eine neue Hyperpolarisationsphase folgte. Kam der zweite Reiz nach weniger als

20 msec, schien er auf die Hyperpolarisation keinen Einfluß mehr zu haben (s. Abb. 7, linke und mittlere Reihe).

2) Unterbrechung durch epicorticalen Reiz

Die durch einen CD-Reiz ausgelöste Hyperpolarisationsphase ließ sich auch durch einen epicorticalen Reiz unterbrechen. Es war also möglich, eine Hyperpolarisation durch einen außerhalb des sensorischen Affferenzsystems gegebenen Konditionsreiz vorzeitig zu beenden.

Ähnlich wie beim GL-Reiz war durch einen CT-Reiz die Unterbrechung im zweiten Teil der langdauernden Hyperpolarisation leichter zu erreichen als im ersten. Bei der kurzdauernden Form war der Effekt nur bei einem Reizintervall von 20 bis 30 msec zu erreichen.

Stieg die Reizstärke über einen Wert, der, wenn man ihn als Testreiz maß, die kurzdauernde Form der Hyperpolarisation hervorgerufen hätte, so bewirkte er als Konditionsreiz während einer bestehenden evozierten Hyperpolarisation eine kurze Depolarisationswelle mit einigen Entladungen. Dieser folgte eine Hyperpolarisation, deren jeweilige Dauer von der Reizstärke abhing.

Zunehmend kürzere Reizintervalle ließen Dauer und Amplitude der Depolarisationswelle abnehmen. Bei einem Intervall, das kürzer als 20 bis 30 msec war, trat keine Unterbrechung mehr auf.

Die gleichen Befunde konnten erhoben werden, wenn beide Reize, sowohl der hyperpolarisierende als auch der unterbrechende, über die CT-Elektroden bei gleicher Polung gegeben wurden.

Die kurzdauernde Form der Hyperpolarisationen nach

antidromen PT-Reiz wurde ähnlich wie durch einen GL-Reiz unterbrochen (s. Abb. 4, rechte Reihe Mitte).

3) Unterbrechung durch Reiz im Nucleus caudatus

Sowohl während der langdauernden (nach CD- und CT-Reiz) als auch während der kurzdauernden (nach PT-Reiz) evozierten Hyperpolarisation unterbrach ein elektrischer Reiz im Nucleus caudatus die Hyperpolarisationsphase.

Während der kurzdauernden Hyperpolarisation wirkte der unterbrechende CD-Reiz nur, wenn er dem die Hyperpolarisation auslösenden Reiz nach 20 bis 30 msec folgte (s. Abb. 8, mittlere Reihe).

Ähnlich wie bei den bisher beschriebenen Reizkombinationen war es im zweiten Teil der langdauernden Hyperpolarisation leichter möglich, durch einen CD-Reiz eine Unterbrechung auszulösen (s. Abb. 8, linke Reihe).

Wurden zwei CD-Reize nacheinander über die gleichen Elektroden gegeben, mußte der zweite Reiz schwächer als der erste sein, wenn er unterbrechend wirken sollte. Ohne vorbestehende evozierte Hyperpolarisation durfte der Konditionsreiz nur eine kurzdauernde Unterdrückung zellulärer Aktivität auslösen. War er stark genug, selbst eine langdauernde Form der Hyperpolarisation zu bewirken also gleichstark oder stärker als der erste Testreiz, so wurde durch ihn eine neue langdauernde Hemmphase in der vorbestehenden evozierten Hyperpolarisation verursacht. Dieser konnte eine kurze Depolarisationswelle mit einigen Entladungen vorausgehen. Gab man den für einen Unterbrechungseffekt zu starken Reiz im zweiten Teil der langdauernden Hyperpolarisation, so war die beschriebene Depolarisationswelle in Dauer und Amplitude größer, als wenn dieser Konditionsreiz im ersten Teil erfolgte.

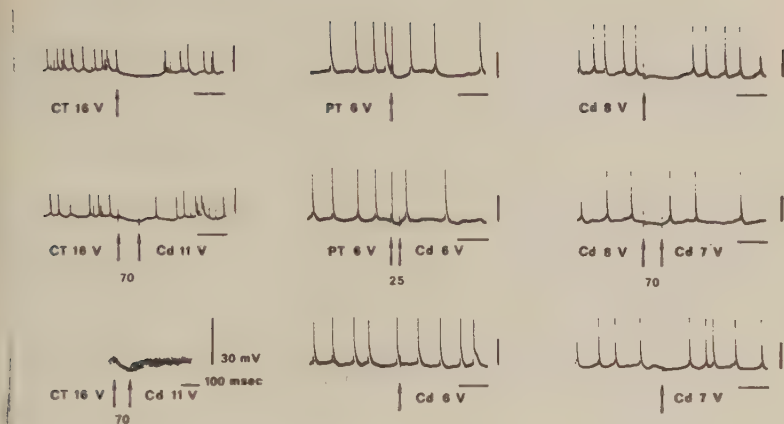


Abb. 8 Potentiatorischer Effekt eines Reizes im Nucleus caudatus (CD) bei folgenden Hyperpolarisationen, ausgelöst durch epicorticalen Reiz (CT, linke Reihe), antidromen Reiz im Pyramidaltrakt (PT, mittlere Reihe), und Reiz im Nucleus caudatus (CD, rechte Reihe). Reizstärken und Reizabstände sind in V und msec angegeben. Kontrollableitungen für hyperpolarisierende Reize in der oberen Reihe, für verkürzende Reize in der unteren Reihe, Mitte und rechts. Links unten: Photographische Summierung des Effektes bei epicortical ausgelöster Hyperpolarisation.

Vorübergehende Unterbrechung und erneute Hyperpolarisation waren weniger ausgeprägt, wenn das Intervall zwischen Test- und Konditionsreiz verkürzt wurde. Dauerte es nur noch 10 bis 20 msec, trat keine weitere Membranhyperpolarisation mehr auf (s. Abb. 8, rechte Seite).

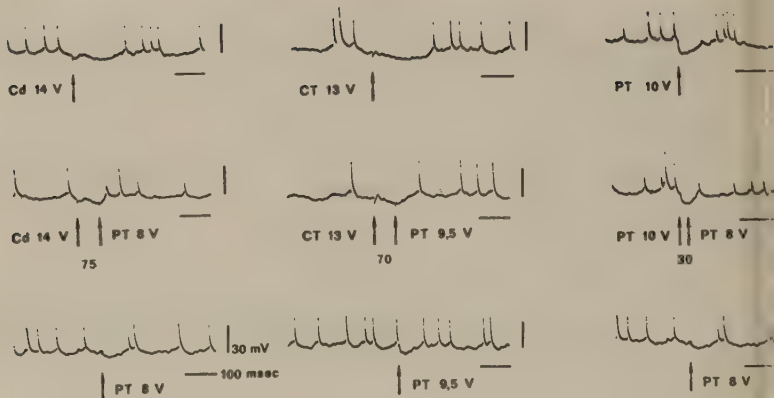


Abb. 9 Potentiatorischer Effekt eines antidromen Reizes im Pyramidaltrakt (PT) bei folgenden Hyperpolarisationen, ausgelöst durch Reiz im Nucleus caudatus (CD, linke Reihe), epicorticale Reizung (CT, mittlere Reihe), antidrome Reizung im Pyramidaltrakt (PT, rechte Reihe). Reizstärke und Reizabstände sind in V und msec angegeben. Kontrollableitungen für depressorische Reize in der oberen, für potentiatorische Reize in der unteren Reihe.

4) Unterbrechungen durch antidromen Reiz im Pyramidaltrakt

Der antidrome PT-Reiz unterbrach die langdauernde (durch CD- und CT-Reiz, s. Abb. 9, linke und mittlere Reihe) und die kurzdauernde (durch PT-Reiz, s. Abb. 9, rechte Reihe) Hyperpolarisation in 30 % der von uns untersuchten Zellen. Dieser Effekt war bei den Pyramidaltrakt- und auch bei den nicht identifizierten Pyramidenzellen zu beobachten.

Der PT-Reiz unterbrach also auch eine kurzdauernde Hyperpolarisation. Diese Unterbrechung kam aber nur durch Konditionsreize eines schmalen Spannungsbereiches zwischen 7,5 und 10 V zustande. Geringere Reizintensitäten hatten keinen Erfolg, stärkere verursachten eine neue Hyperpolarisation, der ein antidromes Aktionspotential vorausgehen konnte, wenn aus einer Pyramidenzelle abgeleitet wurde.

Eine Unterbrechung der evozierten Hyperpolarisation trat auch auf, wenn beide Reize über die gleichen PT-Elektroden gegeben wurden, der zweite Reiz mußte allerdings wieder schwächer als der erste Testreiz sein (s. Abb. 9, rechte Reihe).

IV DISKUSSION

A Die Unspezifität von evozierter Hyperpolarisation und ihrer Unterbrechung

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß sowohl die evozierte Hyperpolarisation als auch deren evozierte Unterbrechung vom Reizort unabhängig, also unspezifische Prozesse sind. Dies gilt für die langdauernde und auch für die kurzdauernde Hyperpolarisation. Wichtig ist dabei, daß der durch den zweiten Reiz verursachte neuronale Zustrom zur abgeleiteten Zelle geringer ist als der durch den ersten Reiz bewirkte, andernfalls eine erneute Hyperpolarisation ausgelöst wird (51, 52).

Da sowohl evozierte Hyperpolarisationen als auch deren evozierte Unterbrechungen unspezifische Effekte sind, ist es möglich, für die unterschiedlichen Reizorte ähnliche funktionelle Abläufe an ähnlichen Strukturen anzunehmen. Die dafür wichtigen Elemente scheinen im Cortex selbst zu liegen, dies kann aus Experimenten am chronisch isolierten Cortex geschlossen werden. Hierbei waren alle Afferenzen und Efferenzen abgetrennt, die Blutversorgung war intakt. Bei intrazellulären Ableitungen konnten weiterhin IPSP beobachtet werden (114). Bei extrazellulären Registrierungen (7, 41) fand man am isolierten Cortex auch evozierte Entladungspausen und eine Unterbrechung derselben. Auch den vorliegenden Untersuchungen folgend ist anzunehmen, daß die das zeitlich summierte IPSP erzeugenden Zellen und diejenigen, die das initiale IPSP erzeugen, im Cortex selbst liegen. Es ist im Verlauf der Experimente mehrfach gelungen, Zellen abzuleiten, die sehr wahrscheinlich hemmende Zwischenneurone sind.

B Kurzdauernde evozierte Hyperpolarisation und IPSP

Die evozierte Hyperpolarisation beginnt in jedem Fall mit einer Serie von Einzel-IPSP, für deren Entstehung die Aktivität hemmender Zwischenneurone verantwortlich gemacht werden muß. Hierfür spricht der stufenweise Aufbau des Gesamt-IPSP und die zeitliche Übereinstimmung der Aktionspotentialintervalle von wahrscheinlich hemmenden Zwischenneuronen mit dem Abstand der einzelnen IPSP-Stufen.

Der Amplitudenanstieg und -abfall der Einzel- und des Gesamt-IPSP entsprechen den Erwartungen bei Berücksichtigung der Zeitkonstanten der Pyramidenzellmembran (29, 89).

Bisher sind hemmend wirkende corticale Zwischenneurone nur vereinzelt abgeleitet worden (24, 49, 66). Ihre Existenz wurde aufgrund funktioneller Zusammenhänge bei rekurrenter und lateraler Hemmung (7, 14, 56, 67, 106, 107) und durch morphologisch gewonnene Ergebnisse aus den Schichten III und V (18, 29, 81, 108) vermutet.

Es kann angenommen werden, daß hier hemmende Zwischenneurone abgeleitet wurden, da außer der erwähnten zeitlichen Übereinstimmung von IPSP-Stufen und Aktionspotentialintervallen die Zwischenneurone ein Entladungsmuster aufwiesen, das dem der Renshaw-Zellen (15, 23, 31) und dem der Korbzellen im Hippocampus (6, 68) ähnelte.

Vergleicht man den zeitlichen Abstand der kurzdauernden evozierten Hyperpolarisation mit den beteiligten Einzel-IPSP-Stufen und die unter Berücksichtigung der Zellkonstanten der Pyramidenzellmembran (29, 89) zu erwartende Repolarisationsdauer, so kann man annehmen, daß die kurzdauernde evozierte Hyperpolarisation offenbar vorwiegend aus dem Auf- und Abbau eines Summen-IPSP besteht.

Das Vorhandensein der Entladungspause der abgeleiteten Zwischenneurone mußte als Äquivalent in Pyramidenzel-

len eine Disinhibition oder Entbahnung, eine Verminderung oder Aufhebung tonischer Einflüsse zur Folge haben. Diese Annahme wird durch die vorliegende Arbeit unterstützt, wo im Anschluß an die evozierte Hyperpolarisation eine leichte Depolarisation gefunden worden ist. Diese Annahme müßte jedoch noch durch Ableitungen mit künstlichen Verschiebungen des Membranpotentials durch Einwärtsstrom (Hyperpolarisation) und Auswärtsstrom (Depolarisation) überprüft werden.

C Langdauernde evozierte Hyperpolarisation

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß bei der langdauernden evozierten Hyperpolarisation offenbar ein vom anfänglichen IPSP unabhängiger Vorgang für das Andauern der Hyperpolarisation angenommen werden muß.

Aufgrund der unterschiedlichen Reizantworten des zweiten Reizes während einer evozierten Hyperpolarisation vermuten wir, daß im zweiten Abschnitt bei etwa gleichbleibendem Hyperpolarisationspotential (wie in dessen ersten (IPSP-) Teil) der Membranwiderstand nicht oder nur geringgradig erniedrigt ist. Da im ersten Abschnitt während des initialen IPSP (bis zu 100 msec) eine Unterbrechung der Hyperpolarisation nur schwer und in den ersten 30 msec gar nicht ausgelöst werden kann, kann für diesen Abschnitt eine Leitfähigkeitserhöhung der Membran angenommen werden. Dies wird durch die Ergebnisse direkter Membranwiderstandsmessungen unterstützt (89). Die trotz einer vorhandenen Hyperpolarisation offenbar nicht erhöhten Membranwiderstandswerte im zweiten Abschnitt lassen als Ursache zwei Möglichkeiten offen: es könnte sich einmal um eine zweite, vom anfänglichen IPSP verschiedene IPSP-Art handeln, die verzögert einsetzt und ohne wesentliche Membranwiderstandserniedrigung einhergeht. Derartige Hyperpolarisationsformen sind mit Hilfe intrazellulärer Mikroiontophorese bei Gabe von Noradrenalin im Kleinhirn gefunden worden (16, 101). Hier konnte zwar ein ver-

zögerter Wirkungseintritt des Noradrenalineffektes beobachtet werden, jedoch ergab sich kein Hinweis für die Möglichkeit eines verzögerten evozierten IPSP.

Eine andere Möglichkeit wäre entsprechend der angenommen Disinhibition bei der kurzdauernden evozierten Hyperpolarisation als Folge einer Entladungspause in hemmenden Zwischenneuronen eine ähnliche Entladungspause in erregenden Zwischenneuronen. Diese Entladungspause würde die Vermehrung eines tonischen Einflusses vom Zwischenneuron, eine Disfazilitation oder Entbahnung, bedeuten. Auch hierfür sind weitere Untersuchungen mit künstlicher Verschiebung des Membranpotentials erforderlich.

V ZUSAMMENFASSUNG

Anhand intrazellulärer Ableitungen aus corticalen Pyramidenzellen wurde die evozierte Hyperpolarisation hinsichtlich möglicher beteiligter Komponenten untersucht.

Es konnten abhängig von der Reizstärke zwei unterschiedliche Arten von evozierten Hyperpolarisationen gefunden werden, eine kurzdauernde bis zu 100 msec und eine langdauernde Form bis zu mehr als 200 msec. Beide Arten waren vom Reizort unabhängig auslösbar. Ebenso konnte keine Abhängigkeit vom Reizort bei der während der Hyperpolarisation durch einen zweiten Reiz ausgelösten Unterbrechung der Hyperpolarisation gefunden werden.

Die kurzdauernde Hyperpolarisation besteht offenbar vorwiegend aus einem aus Einzel-IPSP-Stufen aufgebauten Gesamt-IPSP, das durch die schnelle Entladungsfolge von hemmenden Zwischenneuronen bestimmt wird. Die Möglichkeit einer folgenden Enthemmung oder Disinhibition wurde diskutiert.

Die langdauernde evozierte Hyperpolarisation besteht offenbar aus einem initialen IPSP mit einer Dauer bis zu 100 msec und einem zweiten Mechanismus, an dem im Gegensatz zum IPSP keine oder nur eine geringgradige Membranwiderstandserniedrigung beteiligt ist. Als Ursache hierfür kommt eine überdauernde hemmende Transmitterwirkung ohne Leitfähigkeitserhöhung in Frage oder eine Entbahnung oder Disfazilitation als Folge einer Entladungspause in tonisch wirkenden erregenden Zwischenneuronen.

Weitere klärende Untersuchungen werden erforderlich sein.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AJMONI-MARSAN, C., Micro-Structural Mechanismus of Seizure Susceptibility. In SERVIT, Z. (Herausg.), comparative and cellular Pathophysiology of Epilepsy. Czechoslovak Academy of Sciences and Excerpta Medica, Prag, 1966.
2. ALBE-FESSARD, D. und P. BUSER, Explorations de certaines activités du cortex moteur du chat par microélectrodes: dérivations endo-somtiques. J.Physiol. (Paris) 45: 14-16, 1953.
3. ALBE-FESSARD, D. und P. BUSER, Activités intracellulaires recueillies dans le cortex sigmoïde du chat: participation des neurones pyramidaux au "potential évoqué" somesthétique. J.Physiol. (Paris) 47: 67-69, 1955.
4. ANDERSEN, P., C. McC. BROOKS, J. C. ECCLES und T. A. SEARS, The ventro-basal nucleus of the thalamus: potential fields, synaptic transmission and excitability of both presynaptic and postsynaptic components. J.Physiol. (London) 174: 348-369, 1964.
5. ANDERSEN, P., J. C. ECCLES und R. F. SCHMIDT, Presynaptic inhibition in the cuneate nucleus. Nature (London) 194: 741-743, 1962.
6. ANDERSEN, P., ECCLES, J. C., LOYNING, Y.: Recurrent inhibition in the hippocampus with identification of the inhibitory cell and its synapses. Nature (London) 198, 540-542, 1963.
7. ASANUMA, H. und V. B. BROOKS, Recurrent cortical effects following stimulation of internal capsule. Arch. ital. Biol. 103: 220-246, 1965.
8. ASANUMA, H. und K. OKAMOTO, Unitary study on evoked activity of callosal neurons and its effect on pyramidal tract cell activity on cats. Jap. J. Physiol. 9: 473-483, 1959.
9. ASANUMA, H. und O. OKUDA, Effects of transcallosal volleys on pyramidal tract cell activity of cat. J. Neurophysiol. 25: 198-208, 1962.
10. AYALA, G. F., H. MATSUMOTO und R. J. GUMNIT, Betz cell spike generating mechanism during experimental focal seizures. Neurology 17: 282, 1967.
11. AYALA, G. F., H. MATSUMOTO und R. J. GUMNIT, Excitability changes and inhibitory mechanisms in neocortical neurons during seizures. J. Neurophysiol. 33: 73-85, 1970.

12. BLACKSTAD, T.W. und P.R. FLOOD, Ultrastructure of hippocampal axo-somatic synapses. *Nature* (London) 198: 542-543, 1963.
13. BRANCH, C.L. und A.R. MARTIN, Inhibition of Betz cell activity by thalamic and cortical stimulation. *J. Neurophysiol.* 21: 380-390, 1958.
14. BROOKS, V.B. und H. ASANUMA, Recurrent cortical effect following stimulation of medullary pyramid. *Arch. ital. Biol.* 103: 247-278, 1965.
15. BROOKS, V.B. und V.J. WILSON, Recurrent inhibition in the cat's spinal cord. *J. Physiol.* (London) 146: 380-391, 1959.
16. BUCHWALD, N.A. und C.D. HULL, Some problems associated with interpretation of physiological and behavioral responses to stimulation of caudate and thalamic nuclei. *Brain Research* 6: 1-11, 1967.
17. BUCHWALD, N.A., C.D. HULL und M.C. TRACHTENBERG, Concomitant behavioral and neural inhibition and disinhibition in response to subcortical stimulation. *Exp. Brain Research* 4: 58-72, 1967.
18. COLONNIER, M., The structural design of the neocortex. In: *Brain and Conscious Experience*, J.C. ECCLES (Herausg.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp 1-23, 1966.
19. COOMBS, J.S., J.C. ECCLES und P. FATT, The specific ionic conductances and the ionic movements across the motoneuronal membrane that produce the inhibitory postsynaptic potential. *J. Physiol.* (London) 130: 326-373, 1955.
20. CREUTZFELDT, O.D., Neuronal Mechanisms Underlying the EEG. In: *Basic Mechanisms of the Epilepsies*, H.H. JASPER, A.A. WARD Jr. und A. POPE (Herausg.), Little Brown & Co., Boston, pp 397-410, 1969.
21. CREUTZFELDT, O., L. HÖSLI und K. MAEKAWA, Forms of spontaneous and evoked postsynaptic potentials of cortical nerve cells. In *Progr. in Brain Research* Vol. 31, *Mechanisms of Synaptic Transmission*, K. AKERT und P.G. WASSER (Herausg.), Elsevier Publishing Co., Amsterdam, pp 265-273, 1969.
22. CREUTZFELDT, O.D., S. WATANABE und H.D. LUX, Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 20: 4-14, 1966.

23. CURTIS, D.R. und R.W. RYALL, The synaptic excitation of Renshaw cells. *Exp. Brain Research* 2: 81-96, 1966.
24. DEMETRESCU, M., Cell firing related to active inhibition in visual cortex of cats. *Elektroenceph. clin. Neurophysiol.* 27: 709, 1969.
25. DICHTER, M., Experimental penicillin epilepsy in the cat hippocampus. Ph. D. Thesis, New York University, Medical School. 1968, zitiert nach: W.A. SPENCER und E.R. KANDEL, In: *Basic Mechanisms of the Epilepsies*, H.H. JASPER, A.A. WARD Jr. und A. POPE (Herausg.) Little, Brown & Co., Boston, 1969.
26. DICHTER, M. und W.A. SPENCER, An analysis of focal epilepsy induced by penicillin. *Fed. Proc.* 27: 387, 1968.
27. DICHTER, M. und W.A. SPENCER, Penicillin-induced interictal discharges from the cat hippocampus. I. Characteristics and topographical features. *J. Neurophysiol.* 32: 649-662, 1969.
28. DICHTER, M. und W.A. SPENCER, Penicillin-induced interictal discharges from the cat hippocampus. II. Mechanisms underlying origin and restriction. *J. Neurophysiol.* 32: 663-687, 1969.
29. ECCLES, J.C., *The Physiology of Synapses*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1964.
30. ECCLES, J.C., Postsynaptic Inhibition in the Central Nervous System. In: *Structure and Function of Inhibitory Neuronal Mechanisms*. C. von EULER, S. SKOGLUND und U. SÖDERBERG (Herausg. Pergamon Press, Oxford, pp 291-308, 1968.
31. ECCLES, J.C., R.M. ECCLES, A. IGGO und A. LUNDBERG, Electrophysiological investigations on Renshaw cells. *J. Physiol. (London)* 159: 461-478, 1961.
32. ECCLES, J.C., P. FATT und K. KEKETSU, Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor-axon collaterals to motoneurons. *J. Physiol. (London)* 126: 524-562, 1954.
33. ECCLES, J.C., P.G. KOSTYUK und R.F. SCHMIDT, Presynaptic inhibition of the central actions of flexor reflex afferents. *J. Physiol. (London)* 161: 258-281, 1962.
34. ECCLES, J.C., R. LLINAS und K. SASAKI, Golgi cell inhibition in the cerebellar cortex. *Nature (London)* 204: 1265-1266, 1964.

35. ECCLES, J.C., R. LLINAS und K. SASAKI, Parallel fiber stimulation and the response thereby in the Purkinje cells of the cerebellum. *Exp. Brain Research* 1: 17-39, 1966.
36. ECCLES, J.C., R. LLINAS und K. SASAKI. The action of antidromic impulses on the cerebellar Purkinje cells. *J. Physiol. (London)* 182: 316-345, 1966.
37. ECCLES, J.C., F. MAGNI und W.P. WILLIS, Depolarization of central terminals of group I afferent fibres from muscle. *J. Physiol. (London)* 160: 62-93, 1962.
38. ECCLES, J.C., R.F. SCHMIDT und W.P. WILLIS, The location and the mode of action of the presynaptic pathways on the group I afferent fibres from muscle. *J. Neurophysiol.* 26: 506 - 522, 1963.
39. FAULKNER, T.P. und J.H. MENNEAR, Studies on the anticonvulsant action of carbon dioxide in mice. *Life Sciences* 8: 277-282, 1969.
40. FREDERKING U. und A. PETERSEN, Intracellular recordings of single nerve cells during focal or generalized seizures. 6. Int. EEG Kongress, Wien, *Clin. Neurophysiol. EEG-EMG*, pp 445-447, 1965.
41. FROST, J.D. Jr., EEG-intracellular potential relationships in isolated cerebral cortex. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 24: 434-443, 1969.
42. GLÖTZNER, F. und O.-J. GRÜSSER, Membranpotential und Entladungsfolgen corticaler Zellen, EEG und corticales DC-Potential bei generalisierten Krampfanfällen. *Arch. Psychiat. Nervenkrh.* 210: 313-339, 1968.
43. GOLDENSOHN, E.S. und D.P. PURPURA, Intracellular potentials of cortical neurons during focal epileptogenic discharges. *Science*, 139: 840-842, 1963.
44. GRAY, E.G., Ultrastructure of synapses of the cerebral cortex and of certain specialisations of neuroglial membranes. In: *Electron Microscopy in Anatomy*, Boyd et al. (Herausg.) Edward Arnold, London, pp 54-73, 1961.
45. GRAY, E.G., A morphological basis for pre-synaptic inhibition, *Nature (London)* 193: 82-83, 1962.

46. HAMILYN, L.H. The fine structure of the mossy fibre endings in the hippocampus of the rabbit. *J. Anat.* 96: 112-120, 1962.
47. HODGKIN, A.L. The Conduction of Nervous Impulses. Liverpool University Press, Liverpool, 1964.
48. HOFFER, R.J., SIGGINS, G.R. und BLOOM, F.E.: Studies on norepinephrine-containing afferents to Purkinje cells of rat cerebellum. II. Sensivity of Purkinje cells to norepinephrine and related substances administered by microiontophoresis. *Brain Research* 25 (1971) 523-534.
49. HOLUBÁŘ, J., B. HANKE und V. MALÍK, Intracellular recording from cortical pyramids and small interneurons as identified by subsequent staining with the recordering microelektrode. *Exp. Neurol.* 19: 257-264, 1967.
50. HORVATH, F.E., SOLTYSIK und N.A. BUCHWALD, Spindles elicited by stimulation oft caudate nucleus and internal capsule. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 117: 670-675, 1964.
51. HULL, C.D., N.A. BUCHWALD und J. VIETH, Cortical intracellular analyses of responses to inhibitory and disinhibitory stimuli. *Brain Research* 6: 12-21, 1967.
52. HUMPHREY, D.R., Re-analysis of the antidromic cortex response: II. On the contribution of cells discharge and PSPs to the evoked potentials. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 25: 421-442, 1968.
53. ITO, M., P.G. KOSTYUK und T. OSHIMA, Further study on anion permeability in cat spinal motoneurons. *J. Physiol. (London)* 164: 150-156, 1962.
54. JASPER, H. und C. STEFANIS, Intracellular oscillatory rythms in pyramidal tract neurones in the cat. *Elektro-enceph. clin. Neurophysiol.* 18: 541-553, 1965.
55. JUNG, R. Einführung in die Allgemeine Neurophysiologie in GAUER, KRAIER, JUNG: *Allgem. Neurophysiologie* Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1-31, 1971.
56. KAMEDA, K., R. NAGEL und V.R. BROOKS, Some quantitative aspects of pyramidel collateral inhibition. *J. Neurophysiol.* 32: 540-553, 1969
57. KANDEL, E.R. und W.A. SPENCER, Excitation and inhibition of single pyramidal cells during hippocampal seizures. *Exp. Neurol.* 4: 162-179, 1961

58. KEIDEL, W.D., Neuere Ergebnisse der Physiologie des Hörens. Arch.Ohren-Nasen-Kehlkopfkrankh. 185: 548-575, 1965.
59. KEIDEL, W.D., Informationsverarbeitung in KEIDEL, W.D. et al. Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 2. Aufl., 369-388, 1970.
60. KLEE, M.R. und W.HRISS, Strychnine effects on cell membrane properties. Electroenceph.clin. Neurophysiol. 27: 683-684, 1969.
61. KLEE, M.R. und H.D.LUX, Intrazelluläre Untersuchungen über den Einfluß hemmender Potentiale im motorischen Cortex. 2. Die Wirkung elektrischer Reizung des Nucleus caudatus. Arch.Psychiat.Nervenkrh. 203: 667-689, 1962.
62. KLEE, M.R. und K.OFFENLOCH, Postsynaptic potentials and spike patterns during augmenting responses in cat's motor cortex. Science 143: 488-489, 1964.
63. KOIKE, H., Y.OKADA und T.OSHIMA, Accomodative properties of fast and slow pyramidal tract cells and their modification by different levels of their membrane potential. Exp.Brain Research 5: 189-201, 1968.
64. KOIKE, H., Y.OKADA, T. OSHIMA und K.TAKAHASHI, Accomodative behavior of cat pyramidal tract cells investigated with intracellular injection of current. Exp.Brain Research 5: 173-188, 1968.
65. KOIKE, H., OKADA, Y., TAKAHASHI, K.: Accomodative behavior of cat pyramidal tract cells investigated with intracellular injection of currents. Exp.Brain Res. 5, 173-188, 1968.
66. KRNJEVIC, K., M.RANDIC und D.W.STRAUGHAN, An inhibitory process in the cerebral cortex, J.Physiol.(London) 184: 14-48, 1966.
67. KUBOTA, M., H.SAKATA, K.TAKAHASHI und M.UNO, Location of recurrent inhibitory synapse on cat pyramidal tract cell. Proc. Jap.Aca. 41: 195-197, 1965.
68. LEBOVIC, R., DICHTER, M. und W.A. SPENCER, Recurrent excitation in hippocampus. Fed.Proc. 28: 455, 1969.
69. LI, C.-L., The inhibitory effect of stimulation of a thalamic nucleus on neuronal activity in the motor cortex. J.Physiol.(London) 144: 40-53, 1956.

70. LI, C.-L. Cortical intracellular potentials and their responses to strychnine. J. Neurophysiol. 22: 436-450, 1959.
71. LI, C.-L. Cortical intracellular synaptic potentials in response to thalamic stimulation. J. cell. comp. Physiol. 61: 165-179, 1963.
72. LI, C.-L., Cortical intracellular synaptic potentials and direct cortical stimulation. J. cell. comp. Physiol. 60: 1-16, 1962.
73. LILEY, A. V., The effects of presynaptic polarization on the spontaneous activity at the mammalian neuromuscular junction. J. Physiol. (London) 134: 427-443, 1956.
74. LLINAS, R. et R. BAKER, A Chloride-Dependent Inhibitory Postsynaptic Potential in Cat Trochlear Motoneurons. J. Neurophysiology 35: 484 - 492, 1972.
75. LORENTO de NO, R., Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. J. Psychol. Neurol. (Leipzig) 46: 113-117, 1934.
76. LORENZO, A. J. de, Electron microscopy of the cerebral cortex I. The ultrastructure and histochemistry of synaptic junctions. Bull. John Hopk. 108: 258-279, 1961.
77. LUX, H. D. und M. R. KLEE, Intrazelluläre Untersuchungen über den Einfluß hemmender Potentiale im motorischen Cortex.
1. Die Wirkung elektrischer Reizung unspezifischer Thalamuskern. Arch. Psychiat. Nervenkrh. 203: 643-666, 1962.
78. LUX, H. D. und A. C. NACIMIENTO, Membranpotentialänderungen von Zellen des motorischen Cortex nach Reizung im spezifischen Thalamus. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 278: 66, 1963.
79. LUX, H. D., A. C. NACIMIENTO, und O. D. Creutzfeldt, Gegenseitige Beeinflussung von post-synaptischen Potentialen corticaler Nervenzellen nach Reizung in unspezifischen und spezifischen Kernen des Thalamus. Pflüg. Arch. ges.-Physiol. 281: 170-180, 1964.
80. LUX, H. D., Ammonium and Chloride Extrusion: Hyperpolarizing Synaptic Inhibition in Spinal Motoneurons. Science 173: 555 - 557, 1971.
81. MARIN-PADILLA, M., Origin of the pericellular baskets of the pyramidal cells of the human motor cortex: A Golgi study. Brain Research 14: 633-646, 1969.
82. MATSUMOTO, H. und C. AJMONI-MARSAN, Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy; Interictal manifestations. Exp. Neurol. 9: 268-304, 1964.

83. MATSUMOTO, H., G.P AYALA und R.J. GUMNIT,
Neuronal behavior and triggering mechanism
in cortical epileptic focus.
J. Neurophysiol. 32: 688-703, 1969.
84. McILWAIN, J. T. und O. D. CREUTZFELDT, Microelek-
trode study of synaptic excitation and inhibition
in the lateral geniculate nucleus of the cat.
J. Neurophysiol. 30: 1-21, 1967.
85. NACIMIENTO. A.C., H.D. LUX und O.D. CREUTZFELDT,
Postsynaptische Potentiale von Nervenzellen des
motorischen Cortex nach elektrischer Reizung spezifi-
scher und unspezifischer Thalamuskern.
Pflüg.Arch.ges. Physiol. 281: 152-169, 1964.
86. OSHIMA, T., Studies of pyramidaltract cells. In:
Basic Mechanisms of the Epilepsies, H.H. JASPER, A.A.
WARD Jr. und A. POPE (Herausg.). Little, Brown & Co.,
Boston, pp 253-261, 1969.
87. PHILLIPS, C.G., Intracellular records from Betz cells
in the cat. Quart. J.exp.Physiol. 41: 58-69, 1956.
88. PHILLIPS, C.G., Actions of antidromic pyramidal
volleys on single Betz cells in the cat. Quart. J.exp.
Physiol. 44: 1-25, 1959.
89. POLLEN, D.A. und H.D. LUX, Conductance changes during
inhibitory postsynaptic potentials in normal and
strychninized cortical neurons.
J.Neurophysiol. 29: 369-381, 1966.
90. POLLEN, D.A., und H.D. LUX. Intrinsic triggering
mechanisms in focal paroxysmal discharges.
Epilepsia 7: 16-22, 1966.
91. PRINCE, D., The depolarization shift in "epileptic"
neurons. Exp.Neurol. 21: 467, 1968.
92. PURPURA, D.P. und J.G. McMURTY. Intracellular activi-
ties and evoked potential changes during polarization
of motor cortex. J.Neurophysiol. 28: 166-185, 1965.
93. PURPURA, D.P. und R.J. SHOFR. Cortical intracellular
potentials during augmenting and recruiting responses.
I. Effects of injected hyperpolarizing currents on
evoked membrane potential changes.
J.Neurophysiol. 117-132, 1964.
94. PURPURA, D.P., R.J. SHOFR und F.S. MUSGRAVE,
Cortical intracellular potentials during augmenting
and recruiting responses. II. Patterns of synaptic
activities in pyramidal and nonpyramidal tract neurons.
J.Neurophysiol. 27: 133-151, 1964.

95. REINOSO-SUAREZ, F., Topographischer Hirnatlas der Katze. E.Merck A.G., Darmstadt, 1961.
96. RENSHAW, B., Central effects of centripetal impulses in axons of spinal ventral roots. J. Neurophysiol. 9: 191-204, 1946.
97. ROSENTHAL, J., H.J. WALLER und V.E. AMASSIAN. An analysis of the activation of motor cortical neurons by surface stimulation. J. Neurophysiol. 30: 844-858, 1967.
98. SAWA, M., N. MARUYAMA und S. KAJI. Intracellular potentials during electrically induced seizures. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 15: 209-220, 1963.
99. SCHLAG, J. Reactions and interactions to stimulation of the motor cortex of the cat. J. Neurophysiol. 29: 44-71, 1966.
100. SCHLAG, J., und R. BALVIN, Sequence of events following synaptic excitation of pyramidal neurons of the motor cortex. J. Neurophysiol. 27: 334-365, 1964.
101. SIGGINS, G.R., HOFFER, B.J. und BLOOM, F.E.: Studies on norepinephrine-containing afferents to Furkinje cells of rat cerebellum. III. Evidence for mediation of norepinephrine effects by cyclic 3', 5' -adenosine monophosphate. Brain Research 25 (1971), 555-553.
102. SPECKMANN, E.J. und H. CASPERS: Relations between EEG activity and postsynaptic potentials of spinal motoneurons during seizures discharges. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 27: 680-687, 1969.
103. SPECKMANN, E.J. und H. CASPERS. Verschiebungen des corticalen Bestandspotentials bei Veränderungen der Ventilationsgröße. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 310: 235-250, 1969.
104. SPENCER, W.A. und E.R. KANDEL. Synaptic inhibition in seizures. In: Basic Mechanisms of the Epilepsies, H.H. JASPER, A.A. WARD Jr. und A. POPE (Herausg.), Little, Brown & Co., Boston, pp 575-603, 1969.
105. STEFANIS, C. und H. JASPER. Intracellular micro-electrode studies of antidromic responses in cortical pyramidal tract neurons. J. Neurophysiol. 27: 828-854, 1964.
106. ^{EEG}STEFANIS, C. und H. JASPER. Recurrent collateral inhibition in pyramidal tract neurons. J. Neurophysiol. 27: 855-877, 1964.

107. SUZUKI, H. und Y. TUKAHARA. Recurrent inhibition of the Betz cell. Jap. J. Physiol. 13: 386-398, 1963.
108. SZENTÁGOTHAÏ, J. The synapses of short local neurons in the cerebral cortex. Symp. biol. Hung. 5: 251-276, 1965.
109. VIETH, J.B. und U. KNEISE. Depression und Potentialtion in corticalen Zellen. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 307: 126, 1969.
110. VIETH, J.B. und U. KNEISE: Reaktionen und Interaktionen im Cortex wirksamer Reize. Z. EEG-EMG 1: 48, 1970.
111. VIETH, J.B., J. FAUST, K. GLÜCKERT und J. KÄFERLE: Der Einfluß von Hypoglykämie auf die evozierte postsynaptische Hemmung im motorischen Cortex der Katze. Pflügers Archiv 335, 143, 1972.
112. WALBERG, F., Morphological correlates of post-synaptic inhibitory processes. In: Structure and Function of Inhibitory Neuronal Mechanisms. C. von EULER, S. SKOGLUND und U. SOEDERBERG (Herausg.), Pergamon Press, Oxford, pp 7-14, 1968.
113. WALL, P.D., Excitability changes in afferent fibre terminations and their relation to slow potential. J. Physiol. (London) 142: 1-21, 1958.
114. WATANABE, S. und O.D. Creutzfeldt. Spontane postsynaptische Potentiale von Nervenzellen des motorischen Cortex der Katze. Exp. Brain Research 1: 48-64, 1966.

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die durch ihre wertvolle Hilfe zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. H.H. Wieck, Direktor der Universitätsnervenklinik mit Poliklinik, besonderen Dank für die großzügige materielle Unterstützung und die Bereitschaft, mich in seinem Hause die Untersuchungen zu dieser Arbeit durchführen zu lassen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. J. B. Vieth danke ich für die Überlassung des Themas und die bei der Realisierung so wertvollen Hilfen und Ratschläge, die mich zu der gewährten Selbständigkeit befähigten, mit der die Untersuchungen durchgeführt wurden.

Frau J. Käferlein danke ich für die unentbehrliche Hilfe bei den Arbeiten vor, während und nach den Versuchen.

Ich danke der Deutschen Forschungsgemeinschaft, deren Geräte, die sie Herrn Priv.-Doz. Dr. Vieth im Rahmen des Forschungsauftrages (Vi 36/1-5) zur Verfügung gestellt hatte, ich mitbenutzen durfte.

Ich möchte auch meine Eltern nennen, die mir Studium und Promotion ermöglichten und denen diese Arbeit in Dankbarkeit gewidmet sein soll.

L e b e n s l a u f

Als erstes Kind der Eheleute Dr. med. Gerhard und Erika Kneise wurde ich am 13. Januar 1944 in Gotha/Thüringen geboren. Von 1950 bis 1958 besuchte ich hier die Grundschule und zuletzt auch noch vier Wochen die Oberschule. Im September 1958 flohen meine Eltern mit meiner Schwester und mir aus der DDR.

Ein dreiviertel Jahr lang besuchte ich in Stuttgart-Bad Cannstatt das Johannes-Kepler-Gymnasium, im Sommer 1959 zog die Familie nach 7118 Künzelsau; am Gymnasium bestand ich hier 1964 das Abitur.

Im Sommersemester 1964 begann ich an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen das Studium der Humanmedizin. Dort bestand ich 1965 das Vorphysikum, 1967 das Physikum und beendete mein Studium 1970 mit dem Staatsexamen.

Nach der Medizinalassistentenzeit (Pathologie, Chirurgie und Innere Medizin), ein und einem halben Jahr Chirurgischer Assistentenzeit, unterbrochen durch meinen Wehrdienst, arbeite ich zum Zeitpunkt der Promotion als Assistenzarzt an der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses in 755 Rastatt. Hier heiratete ich 1974 meine Ehefrau Ulrike.

